(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049678
(43) 공개일자 2023년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7007995
(22) 출원일자(국제) 2021년08월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/045000
(87) 국제공개번호 WO 2022/032132
국제공개일자 2022년02월10일
(30) 우선권주장
63/063,011 2020년08월07일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490
(72) 발명자
프로이아, 데이빗
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
헨더슨, 제임스, 에이.
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

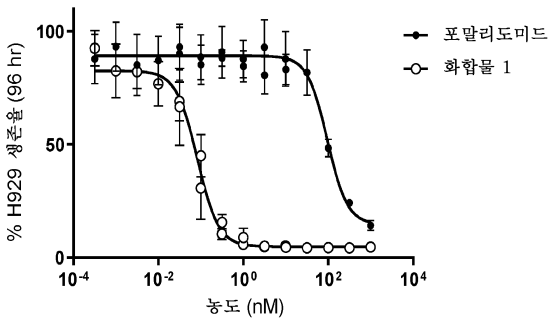
전체 청구항 수 : 총 85 항

(54) 발명의 명칭 **이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 위한 유리한 요법**

(57) 요 약

유비퀴틴 프로테아솜 경로에 의해 이카로스 또는 아이올로스를 분해하는 세레블론 결합제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스 매개 장애에 대한 새로운 치료가 제공된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
허, 민성
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
굿, 앤드루, 찰스
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내
필립스, 앤드루, 제이.
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490 씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드 내

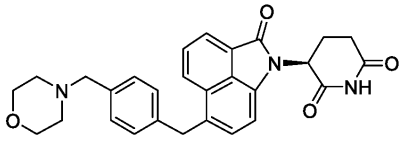
(30) 우선권주장
63/173,160 2021년04월09일 미국(US)
63/212,463 2021년06월18일 미국(US)

명 세 서

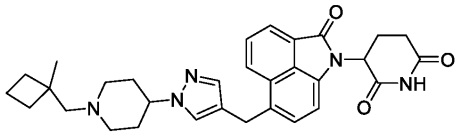
청구범위

청구항 1

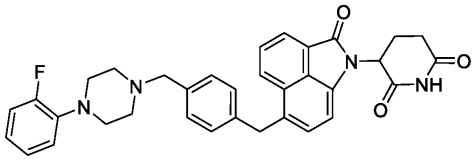
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 500 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법:



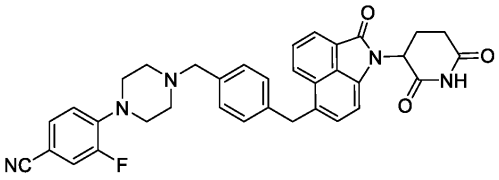
(화합물 **1**)



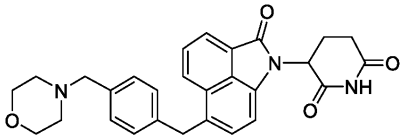
(화합물 **2**)



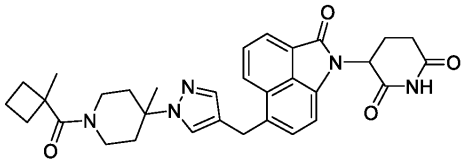
(화합물 **3**)



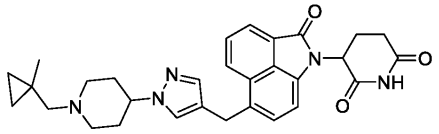
(화합물 **4**)



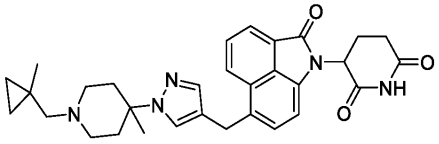
(화합물 **5**)



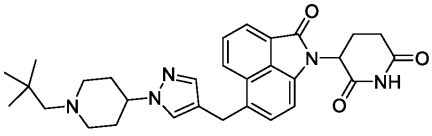
(화합물 **6**)



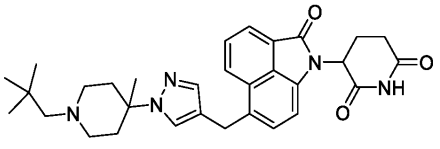
(화합물 **7**)



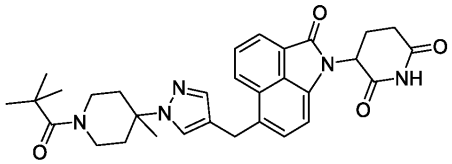
(화합물 **8**)



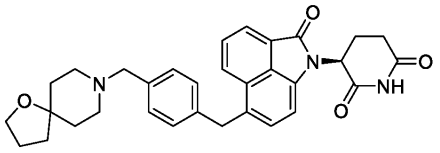
(화합물 **9**)



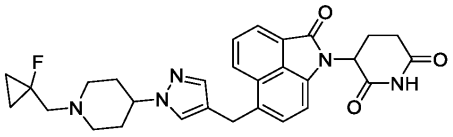
(화합물 **10**)



(화합물 **11**)



(화합물 **12**)



(화합물 **13**)

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물이 약 500 마이크로그램 내지 1 마이크로그램의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 수일 동안 투여되고, 후속 치료 주기 사이에 휴약기를 갖는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화합물이 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 다음 28-일 주기까지 휴약기를 취하는 것인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 화합물이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 7-일 휴지기가 이어지는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 400 μg 이하인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 300 μg 이하인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 200 μg 이하인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 100 μg 이하인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 50 μg 이하인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 25 μg 이하인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 10 μg 이하인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 5 μg 이하인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 50 μg인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 25 μg인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 10 μg인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 용량이 약 5 μg인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 미만성 대 B-세포 림프종인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 활성화된 B-세포 림프종인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 배 중심 B-세포 림프종인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 역형성 대세포 림프종인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 피부 T-세포 림프종인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 외투 세포 림프종인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 제1 세대 IMiD 약물을 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 장애가 탈리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 장애가 포말리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 장애가 레날리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 장애가 이베르도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

청구항 30

혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및 IFN-γ로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 5% 더 낮은 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 20% 더 낮은 것인 방법.

청구항 33

혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및 MYC로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 5% 더 높은 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 20% 더 높은 것인 방법.

청구항 36

환자에게 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및 IFN-γ로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커(들)의 농도가 유의하게 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 25% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 100% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 200% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 40

환자에게 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및 MYC로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커(들)의 농도가 유의하게 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 10% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 25% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 50% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

청구항 44

이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애는 활성화된 미만성 대 B-세포 림프종 또는 배 중심 대 B-세포 림프종인 방법.

청구항 45

유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제를 제공받는 것인 방법.

청구항 46

유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체를 제공받는 것인 방법.

청구항 47

유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제를 제공받는 것인 방법.

청구항 48

이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD를 제공받는 것인 방법.

청구항 49

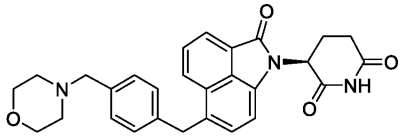
이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제를 제공받는 것인 방법.

청구항 50

이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물을 제공받는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

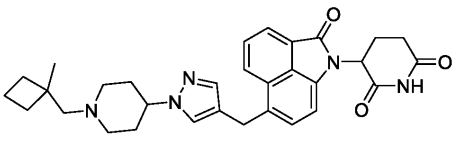


(화합물 1)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

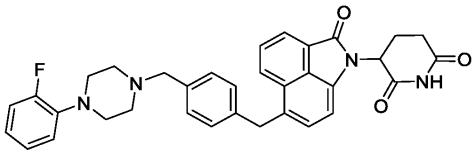


(화합물 2)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

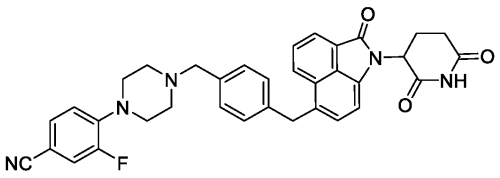


(화합물 3)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

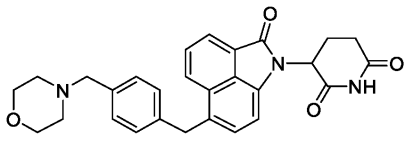


(화합물 4)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

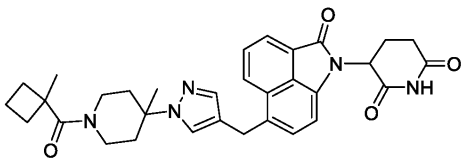


(화합물 5)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

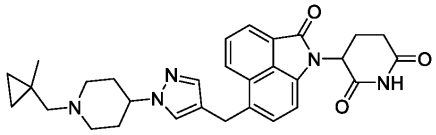


(화합물 6)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

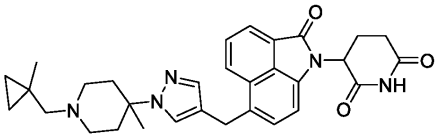


(화합물 7)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

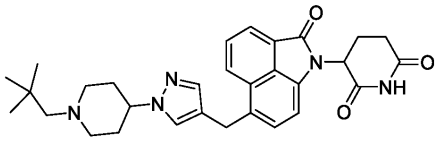


(화합물 8)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

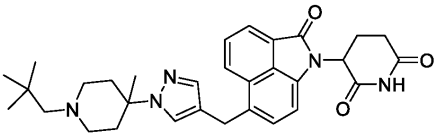


(화합물 9)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

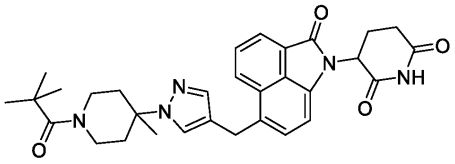


(화합물 10)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

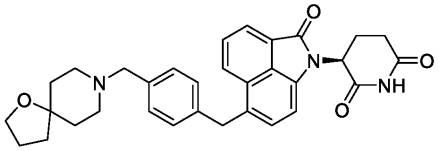


(화합물 **11**)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이

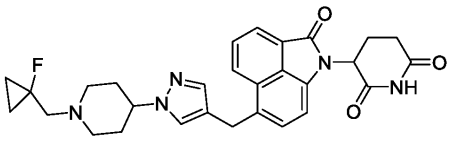


(화합물 **12**)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이



(화합물 **13**)

또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 이브루티닙인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, CAR T-세포 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, BiTE 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 71

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이적 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 모노클로날 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 74

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 비-호지킨 림프종인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 재발성인 방법.

청구항 84

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 불응성인 방법.

청구항 85

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 재발성 및 불응성인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 8월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 63/063,011; 2021년 4월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/173,160; 및 2021년 6월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 63/212,463의 이익을 주장한다. 이들 출원의 전문은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 전사 단백질 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 유비퀴틴 프로테아솜 경로를 통한 이들 단백질의 분해를 통해 치료하기 위한 치료 조성물, 조합물, 및 그의 용도를 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 이카로스 패밀리는 특정 생리학적 과정, 특히 조혈 세포, 및 림프구 발생에 중요한 일련의 아연-핑거 단백질 전사 인자이다 (문헌 [Fan, Y. and Lu, D. "The Ikaros family of zinc-finger proteins" Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6:513-521] 참조). 이카로스 (IKZF1)는 1992년에 처음 발견되었고 (문헌 [Georgopoulos, K. et al., "Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment" Science, 1992, 258:802-812] 참조), 후속 20년에 걸쳐 4종의 추가의 상동체: 헬리오스 (IKZF2), 아이올로스 (IKZF3), 에오스 (IKZF4), 및 페가수스 (IKZF5)가 확인되었다 (문헌 [John, L. B., and Ward, A.C. "The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity" Mol Immunol, 2011, 48:1272-1278] 참조). 신체 내 이카로스 단백질 패밀리의 다양한 구성원의 분포는 유의하게 다르다.

[0006] 이카로스, 헬리오스, 및 아이올로스는 주로 림프성 세포 및 그의 상응하는 전구세포에서 발견되며, 이카로스는 뇌에서 추가적으로 검출되고, 이카로스 및 헬리오스는 적혈구 세포에서 검출된다. 에오스 및 페가수스는 보다 광범위하게 퍼져있고, 골격근, 간, 뇌, 및 심장에서 발견된다 (문헌 [Perdomo, J. et al., "Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354; Schmitt, C. et al., "Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation" Apoptosis, 2002, 7:277-284; Yoshida, T. and Georgopoulos, K. "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation" Int J Hematol, 2014, 100:220-229] 참조).

[0007] 이카로스는 적절한 림프구 발생에 중요하다. 처음 3개의 N-말단 아연 핑거를 코딩하는 엑손의 결실은 T-세포, B-세포, 자연 킬러 (NK) 세포, 및 그의 전구세포가 결여된 마우스를 발생시킨다. 이카로스에서의 유전자 변경은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL)의 치료에서의 불량한 결과와 상관관계가 있다. 이카로스 및 아이올로스는 다발성 골수종 세포 및 림프종 세포의 증식에 수반된다.

[0008] 다발성 골수종 (MM)은 전형적으로 모노클로날 이뮤노글로불린의 비정상적 생산, 골수 침범, 신장 기능장애, 면

역 기능장애, 및 골격 손상을 특징으로 하는 형질 세포 악성종양이다. 미국에서, MM은 모든 신규 암의 거의 1.8%를 나타낸다. MM을 갖는 대상체에 대한 결과가 지난 수십년에 걸쳐 실질적으로 개선되었지만, 질환은 예측되는 5-년 상대 생존율이 현재 53.9%로 여전히 치유불가능하다. 이용가능한 요법이 치유적이지 않기 때문에, 거의 모든 환자가 궁극적으로 진행된다.

[0009] MM의 관리는 역사적으로 알킬화제를 코르티코스테로이드와 함께 포함하는 화학요법을 포함하였다. 치료는 1980년대에 자가 줄기 세포 이식에 의해 추가로 진전되었다. 1990년대에 골수종에서의 탈리도미드 (최초의 면역조정 이미드 약물, IMiD®) 효능의 발견은 치료 요법의 큰 이동으로 이어졌고 환자 결과의 개선으로 이어졌다. 후속 승인된 IMiD®, 레날리도미드 및 포말리도미드는 최초 작용제인 탈리도미드와 마찬가지로 현재 MM을 치료하기 위해 널리 사용된다. 이러한 부류의 작용제는 E3 리가제 기질-인식 어댑터 단백질 세레블론 (CRBN)에 결합하고, 이카로스 (IKZF1) 및 아이올로스 (IKZF3)의 분해를 촉진하여, 항종양 효과, 종양 미세환경에 대한 효과 및 면역 조정을 유발하여 T-세포 프라이밍 및 항종양 활성을 유발한다. MM을 갖는 많은 환자는 이들 IMiD 중 1종을 함유하는 다중 요법으로 치료된다. 이들 약물은 현재 덱사메타손, 항-분화 클러스터 38 (CD38) 항체, 및 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밉을 포함한 작용제와 조합하여, 수많은 차수의 요법의 MM의 치료를 위한 표준 관리로 간주된다. 이들 작용제는 MM을 갖는 환자의 무진행 생존을 연장시키는데 성공적이었지만, 환자는 일반적으로 재발하고, 각각의 재발 후에 보다 짧은 무진행 생존 기간을 갖는다. 신규 작용제, 벨란타맙 및 셀리넥소르를 사용한 최근 연구는 다중부류 불응성 골수종에서 개선된 결과를 나타내어 최근 FDA의 가속화된 승인으로 이어졌지만; 반응률은 낮았고 (26-31%), 무진행 생존 기간은 짧았고 (3.7-4.9개월), 따라서 이들 환자들 사이에서 계속해서 미충족 의료 필요가 강조된다.

[0010] 비-호지킨 림프종 (NHL)은 T, B 또는 NK 세포로부터 기원하는 림프성 악성종양의 이종 군이다. 이는 미만성 대 B-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 버킷 림프종, 림프모구성 림프종, 외투 세포 림프종, 말초 T-세포 림프종, 여포성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 림프형질세포성 림프종, 변연부 B-세포 림프종, MALT 림프종, 및 소세포 림프구성 림프종을 포함한다.

[0011] B-세포 NHL이 우세한 한편, T-세포 림프종은 덜 흔하다. 공격성 NHL을 갖는 것으로 신규 진단된 환자 중에서, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손 및 다우노루비신을 포함하는 화학요법-기반 요법 (CHOP로 지칭됨)이 주요 요법으로 남아있다. B-세포 공격성 림프종에서, CHOP와 조합된 리툭시맙은 신규 진단된 환자에게 투여되는 주요 요법이다. 일부 환자, 특히 T-세포 NHL을 갖는 환자에서, 초기 화학요법 후에 자가 줄기 세포 구출이 이어진다. 재발성 불응성 집단에서, 다양한 표적화된 작용제가 개발되었고, 따라서 NHL의 다중 하위유형에서의 치료 옵션을 개선시켰지만, 이들 치료 옵션은 치유적이지 않은 경향이 있다. 추가적으로, NHL 하위유형은 생물학적으로 이종이어서, 적응증에 걸쳐 광범위한 치료제의 개발을 제한한다.

[0012] 공격성 림프종을 갖는 신규 진단된 환자에서, 초기 치료는 빈번하게 강렬하고, 치유 의도로 투여된다. B-세포 NHL에서 CHOP에의 리툭시맙의 부가 및 역형성 대세포 림프종 (ALCL)에서 CHOP에의 브렌툭시맙의 부가 이외에, 어떠한 다른 신규 표적화제도 생존 개선을 입증하지 못했고, 따라서 어떠한 다른 것도 나이브 환자의 치료를 위해 승인되지 않았다. 재발성 NHL에서의 최근의 치료 진전은 특히 외투 세포 림프종 (MCL) 및 보다 무통성 형태의 NHL에 대한 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 미만성 대 B-세포 림프종 (DBLCL) 및 MCL에 대해 승인된 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 요법, 및 DLBCL에 대해 승인된 폴라투주맙, 벨란타맙, 또는 타파시타맙과 같은 신규 항체 약물 접합체를 포함한다. T-세포 NHL에 대해 최근에 승인된 약물은 로미뎁신, 벨리노스타트, 및 브렌툭시맙을 포함한다. 이러한 프로토콜에서 연구된 NHL 집단과 관련하여, 레날리도미드는 MCL, DLBCL 및 말초 T-세포 림프종 (PTCL)을 비롯한 B-세포 및 T-세포 NHL 둘 다에서 임상 활성을 입증하였다. 레날리도미드는 재발성/불응성 (r/r) MCL 집단에서 연구되었고, 보르테조밉 후 MCL을 갖는 r/r 대상체에서 레날리도미드의 효능 및 안전성을 검사한 II상 EMERGE 연구로부터의 결과에 따라 2013년 6월에 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 승인되었다 (전체 반응률 [ORR] 28%; 중앙 반응 지속기간 [DOR] 16.6개월). 레날리도미드는 또한 DLBCL 및 PTCL에서 활성이다. 레날리도미드 및 다른 신규 표적화 요법은 보통 내지 우수한 반응률을 갖지만, 반응의 지속성은 대부분의 NHL 하위유형에 걸쳐 짧은 경향이 있다. 1-2종의 치료 요법 후에 환자가 재발하면, 중앙 반응 지속기간은 낮은 경향이 있고, 이는 이들 요법을 견디기에 충분한 수행 상태 및 기관 기능을 갖는 환자에 의존적이다. 따라서, r/r NHL을 갖는 환자들 사이에 미충족 의료 필요가 남아있다.

[0013] 단백질 분해는 세포 항상성을 유지시키는 고도로 조절되고 필수적인 과정이다. 손상되거나, 미스폴딩되거나, 또는 과량의 단백질의 선택적 확인 및 제거는 유비퀴틴-프로테아솜 경로 (UPP)를 통해 달성된다. UPP는 항원 프로세싱, 아폽토시스, 소기관의 생물발생, 세포 주기, DNA 전사 및 복구, 분화 및 발생, 면역 반응 및 염증, 신경 및 근육 변성, 신경망의 형태발생, 세포 표면 수용체, 이온 채널 및 분비 경로의 조정, 스트레스 및 세포

외 조정제에 대한 반응, 리보솜 생물발생 및 바이러스 감염을 비롯한 거의 모든 세포 과정의 조절에서 중추적이다. 말단 리신 잔기에의 E3 유비퀴틴 리가제에 의한 다중 유비퀴틴 분자의 공유 부착은 프로테아솜 분해를 위한 단백질을 표시하고, 여기서 단백질은 작은 펩티드로 및 궁극적으로는 새로운 단백질을 위한 빌딩 블록으로서의 역할을 하는 그의 구성 아미노산으로 소화된다. 결함있는 프로테아솜 분해는 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 근육 이영양증, 심혈관 질환, 및 암을 비롯한 다양한 임상 장애와 관련되어 왔다.

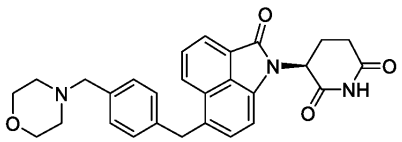
[0014] 특정 단백질 분해제를 기재하고 있는 특허 출원은 WO 2020/210630, WO 2020/006262, WO 2020/010227, 및 WO 2020/010177을 포함한다.

[0015] E3 유비퀴틴 리가제 및 분해를 위한 표적 단백질에 결합할 수 있는 화합물을 기재하는, C4 테라퓨틱스, 인크.(C4 Therapeutics, Inc.)에 의해 출원된 특허 출원은 발명의 명칭 "Isoindolinone And Indazole Compounds For The Degradation Of EGFR"의 WO/2021/127561; 발명의 명칭 "Bifunctional Compounds"의 WO/2021/086785; 발명의 명칭 "Bifunctional Compounds for the Treatment of Cancer"의 WO/2021/083949; 발명의 명칭 "Tricyclic Degraders of Ikaros and Aiolos"의 WO/2020/210630; 발명의 명칭 "Heterocyclic Compounds for Medical Treatment"의 WO/2020/181232; 발명의 명칭 "Targeted Protein Degradation"의 WO/2020/132561; 발명의 명칭 "Spirocyclic Compounds"의 WO/2019/236483; 발명의 명칭 "Compounds for the degradation of BRD9 or MTH1"의 WO2020/051235; 발명의 명칭 "Cereblon binders for the Degradation of Ikaros"의 WO/2019/191112; 발명의 명칭 "Spirocyclic Compounds"의 WO/2019/204354; 발명의 명칭 "Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation"의 WO/2019/099868; 발명의 명칭 "N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation"의 WO/2018/237026; 발명의 명칭 "Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197051; 발명의 명칭 "Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197055; 발명의 명칭 "Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197036; 발명의 명칭 "C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197046; 및 발명의 명칭 "Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation"의 WO 2017/197056을 포함한다.

[0016] 본 발명의 목적은 물질의 신규 조성물, 그의 조합, 제제 및 용도뿐만 아니라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 의학적 장애의 치료를 위한 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0017] 화합물 1은 세레블론 E3 리가제에 고친화도로 결합하여 IKZF1 및 IKZF3과 상호작용하는 세레블론 상의 새로운 표면을 생성하는 소분자 항암제이다 (WO 2020/210630 참조). 그 결과, IKZF1 및 IKZF3은 세레블론 E3 리가제에 의해 효율적으로 유비퀴틴화되고, 프로테아솜에 의해 분해된다. 화합물 1의 높은 세레블론 결합 친화도는 IKZF1/3의 신속하고, 깊고, 지속적인 분해를 가능하게 하여, 예를 들어 조혈암, 예컨대 다발성 골수종 및 다중 유형의 비-호지킨 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암 세포에서 강력한 활성을 발생시킨다.

[0018] 

(화합물 1)

[0019] 본 발명에 이르러, 화합물 1 및 본원에 기재된 다른 화합물이 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하기 위해 고도로 효과적인 치료 요법으로, 낮은 투여량 요법으로 1일 1회 또는 2회로, 임의로 휴약기를 가지고 투여될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 항암 치료는 본원에 기재된 화합물 중 1종을 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 또는 심지어 100, 75, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 마이크로그램 (μg) 이하의 투여량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 사용하는 것이 환자에 대해 효과적일 수 있는 것으로 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 환자는 성인 (전형적으로 적어도 100 파운드 이상, 및 때때로 심지어 125 또는 150 파운드 (예를 들어, 70 kg 이상) 및 적어도 전형적으로 18세 이상의 인간)이다. 대안적 실시양태에서, 환자는 소아이다 (그리고 100, 125 또는 150 파운드 미만이고 전형적으로 18세 미만일 수 있음). 화합물 1은 낮은 용량 요법으로서 효과적일 뿐만 아니라, 환자에게 유리한 휴약기로 전달될 수 있다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 화합물 1은 21일 동안 1일 1회 또는 2회 전달된 후, 7일의 휴약기가 이어질 수 있다. 예를 들어, 휴약기를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 증가 또는 감소

시키는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 대안적 투여 요법이 또한 유용하다.

[0020] 특정 실시양태에서, 화합물 1 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물은 환자의 면역 활성을 조정한다. 예를 들어, 화합물 1은 항암 요법에 중요할 수 있는 세포독성 T-세포의 증식을 활성화시키는 것으로 밝혀졌다.

[0021] 화합물 1 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물은 비제한적 실시양태에서 덱사메타손과 함께 매일 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 덱사메타손 또는 또 다른 코르티코스테로이드 또는 또 다른 면역억제제 또는 항염증제는 28-일 주기 동안 휴약기 없이 매일 투여된다. 다른 실시양태에서, 덱사메타손 또는 또 다른 코르티코스테로이드 또는 또 다른 면역억제제 또는 항염증제는 화합물 1 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물의 것과 동일하거나 상이할 수 있는 휴약기를 가지고 투여된다.

[0022] 본 발명의 한 측면에서, 낮은 용량의 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3) 분해 화합물은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0023] 화합물 1은 세레블론에 대해 높은 결합 친화도를 갖는다 (해리 상수 K_d = 0.9 nM). 화합물 1은 0.3 nM에서 1.5 시간 내에 다발성 골수종 세포에서 정상 상태 IKZF1의 >75%의 분해를 촉진한다. 화합물 1의 높은 결합 친화도 및 분해 촉매작용은 이전에 비치료된 NCIH929 다발성 골수종 세포주 (96% 최대 성장 억제, 0.071 nM의 평균 반수 최대 억제 농도 IC_{50}) 및 레날리도미드 및 포말리도미드 둘 다에 대해 저항성이 된 NCIH929 세포 (70% 최대 성장 억제, 2.3 nM의 평균 IC_{50}) 둘 다에서 강력한 세포 성장 억제를 가능하게 한다.

[0024] 본원에 기재된 화합물은 포말리도미드를 포함한 IMiD, 또는 배경기술 또는 상세한 설명에 기재된 것 중 임의의 것을 포함하는 IKZF1 또는 IKZF3에 의해 매개되는 암을 위한 표준 관리 요법에 대해 저항성, 불응성 또는 비반응성인 암 세포를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0025] 실시예 12에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 다발성 골수종 세포주의 패널에서 강한 항암 활성을 입증하였다 (12개 중 8개가 반응성이었음, 반응성 세포주 사이에서 평균 IC_{50}은 0.3 nM). 화합물 1을 사용한 항암 활성은 또한 외투 세포 림프종 (MCL) (시험된 6개의 세포주 중 4개가 반응성이었음, 반응성 세포주 사이에서 평균 IC_{50}은 13 nM), 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL) (11개의 배 중심 B-세포 유사 DLBCL 중 6개 및 6개의 활성화된 B-세포 DLBCL 세포주 중 3개가 반응성이었음, 반응성 세포주 사이에서 평균 IC_{50}은 각각 12 nM 및 1.6 nM), 역형성 대 세포 림프종 (ALCL) (6개의 세포주 중 4개가 반응성이었음, 반응성 세포주 사이에서 평균 IC_{50}은 1.7 nM) 및 피부 T-세포 림프종 (CTCL) (시험된 4개의 세포주 중 3개가 반응성이었음, 반응성 세포주 사이에서 평균 IC_{50}은 30 nM)을 비롯한 다양한 비-호지킨 림프종 하위유형의 여러 세포주 모델에서 입증되었다. 마우스 이종이식 종양 모델에서, 화합물 1은 3 μg/kg/일 내지 100 μg/kg/일의 용량 의존성 효능을 입증하였다 (실시예 13 참조). 시험된 여러 종양 이종이식편에서, 30 μg/kg/일 내지 100 μg/kg/일의 용량으로의 화합물 1의 매일 투여는 지속적인 종양 퇴행으로 이어졌다. 도 45a, 도 45b, 도 45c, 도 52, 및 다른 것에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 다양한 암 검정에서 포말리도미드보다 100-배 초과로 더 강력하다.

[0026] 마우스 이종이식편 모델에서 화합물 1은 10-배 더 낮은 용량으로 투여됨에도 불구하고 CC-92480 (브리스톨 마이어스 스퀴(Bristol Myers Squibb)의 자회사인 셀진(Celgene)에 의해 현재 인간 임상 시험 중)보다 더 오랫동안 측정가능한 혈장 및 종양 농도를 갖는다. 또한, IKZF3 수준은 포말리도미드 또는 CC-92480보다 화합물 1로 처리한 후에 회복하는데 유의하게 더 오래 걸린다. 예를 들어, NCI-H929 종양 모델에서, 화합물 1의 투여 후에 IKZF3 수준이 그의 처리전 수준의 50%에 도달하는데 48시간 초과가 걸리는 반면, CC-92480 (x10 더 높은 용량) 및 포말리도미드 (x30 더 높은 용량) 둘 다는 처리 48시간 내에 IKZF3의 처리전 수준에 도달한다.

[0027] 화합물 1 및 본원에 기재된 다른 화합물의 현저한 효능의 결과로서, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 새로운 유리한 치료가 발견되었다. 본 발명의 비제한적 실시양태에서, 본원에 기재된 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3) 분해 화합물은 하기와 같은 비제한적 예에서 사용될 수 있다:

[0028] 1. 화합물이 낮은 용량으로 투여되는, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료. 예를 들어, 투여량은 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 마이크로그램 (μg) 이하로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID)이고, 임의로 휴약기를 갖는다.

[0029] 2. 본원에 기재된 화합물이 28-일 치료 주기에서 휴약기, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일의 휴지기를 포함하는 투여량 요법으로 유효량으로 투여되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0030] 3. 혈액 또는 조직 샘플을 먼저 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 종양 면역 마커 (예를 들어, 시토카인, 종양 침윤 림프구, T-세포 활성화 및/또는 증식, 또는 B-세포 마커, 예컨대 BCMA 또는 M-단백질, 또는 그의 조합); 아폽토시스 마커 (예를 들어, 전체 및/또는 절단된 카스파제-1, 카스파제-3, 카스파제-7, PARP, BIM, 또는 서바이빈, 또는 그의 조합); 또는 아연 핑거 단백질 (예를 들어, IKZF1, IKZF3, ZFP91, WIZ, 또는 SALL4, 또는 그의 조합)의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람과 상이한, 약 5, 10, 15 또는 20%를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통계적으로 상이한 바이오마커의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0031] 4. 혈액 또는 조직 샘플을 먼저 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및/또는 IFN-γ의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 최대 약 5, 10, 15 또는 20% 더 낮은 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 건강한 사람보다 통계적으로 더 낮은 바이오마커의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0032] 5. 혈액 또는 조직 샘플을 먼저 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및/또는 MYC의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 최대 약 5, 10, 15 또는 20% 더 높은 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통계적으로 더 높은 바이오마커의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0033] 6. 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및/또는 IFN-γ의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커의 농도가, 예를 들어 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배만큼 유의하게 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료. 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및/또는 MYC의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커의 농도가, 예를 들어 약 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배만큼 유의하게 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0034] 7. 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 종양 면역 마커 (예를 들어, 시토카인, 종양 침윤 림프구, T-세포 활성화 및/또는 증식, 및 B-세포 마커, 예컨대 BCMA 또는 M-단백질, 또는 그의 조합); 아폽토시스 마커 (예를 들어, 전체 및/또는 절단된 카스파제-1, 카스파제-3, 카스파제-7, PARP, BIM, 또는 서바이빈, 또는 그의 조합); 또는 아연 핑거 단백질 (예를 들어, IKZF1, IKZF3, ZFP91, WIZ, 또는 SALL4, 또는 그의 조합)의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커의 농도가, 예를 들어 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배만큼 유의하게 변화하지 않은 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0035] 8. 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한, 활성화된 미만성 대 B-세포 림프종, 배 미만성 대 B-세포 림프종, 결절외 자연 킬러 (NK) 세포 림프종, 또는 결절외 T-세포 림프종의 치료.

[0036] 9. 화합물이 낮은 용량으로 투여되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료. 예를 들어, 투여량은 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 또는 심지어 100, 75, 50 또는 25 마이크로그램 (μg) 이하로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID)이고, 임의로 휴약기를 갖는다.

[0037] 10. 본원에 기재된 화합물이 BTK 억제제, 예를 들어 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택

된 BTK 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0038] 11. 본원에 기재된 화합물이 CD38 항체, 예를 들어 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0039] 12. 본원에 기재된 화합물이 프로테아솜 억제제, 예를 들어 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0040] 13. 본원에 기재된 화합물이 IMiD, 예를 들어 탈리도미드, 포말리도미드, 레날리도미드, 이베르도미드, CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

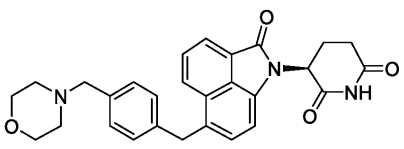
[0041] 14. 본원에 기재된 화합물이 HDAC 억제제, 예를 들어 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 파노비노스타트, 리콜리노스타트, 보리노스타트, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0042] 15. 본원에 기재된 화합물이 또 다른 화합물, 예를 들어 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르텝, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물과 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

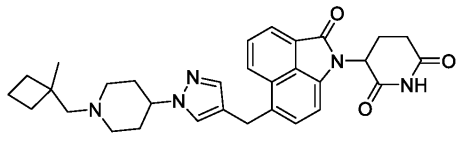
[0043] 16. 유효량의 화합물 1을 투여하여 T-세포의 증식을 활성화시키는 것을 포함하는, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 암의 치료.

[0044] 이들 새로운 치료는 현재 승인된 암 치료에 비해 이점을 제공한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 제1 세대 IMiD보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있고/거나; 혈액 뇌 장벽을 침투하여 중추 신경계 (CNS) 수반 암, 예를 들어 CNS 수반 림프종을 치료할 수 있고/거나; 제1 세대 IMiD 치료를 포함한 표준 관리 요법에 대해 재발성 또는 불응성인 암을 치료할 수 있고/거나; 제1 세대 IMiD, 예를 들어 탈리도미드, 포말리도미드, 및 레날리도미드보다 더 긴 무진행 생존 기간을 환자에게 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 생체내에서 탈리도미드, 포말리도미드, 레날리도미드, 또는 CC-92480보다 약 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 500, 또는 심지어 1,000배 더 강력하다. 특정 실시양태에서 본원에 기재된 화합물은 IKZF1 및/또는 IKZF3의 지속적인 분해를 유발한다 (예를 들어, IKZF1 및/또는 IKZF3 수준은 처리전 수준으로 복귀하는데 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 또는 그 초과가 걸림). 이러한 지속적인 분해는 높은 생체내 효능, 대사 안정성, 및/또는 선택성의 결과이다.

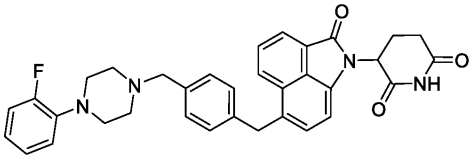
[0045] 한 측면에서, 본원에 기재된 치료에 사용되는 화합물은:

[0046] 

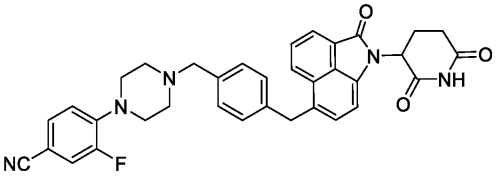
(화합물 1)



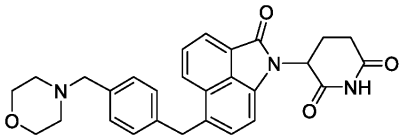
(화합물 **2**)



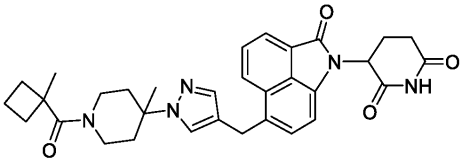
(화합물 **3**)



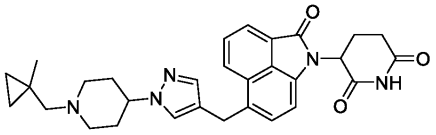
(화합물 **4**)



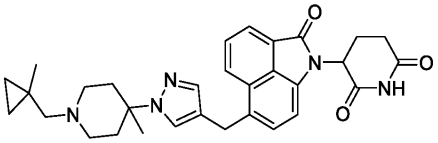
(화합물 **5**)



(화합물 **6**)

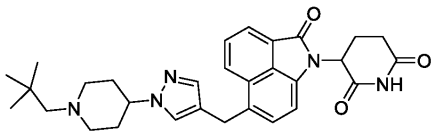


(화합물 **7**)

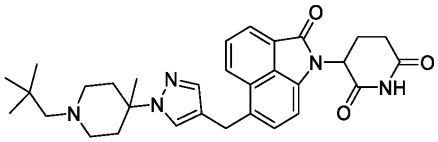


(화합물 **8**)

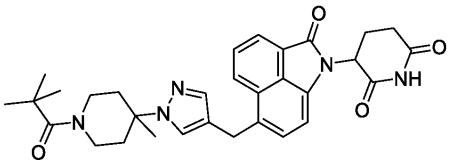
[0047]



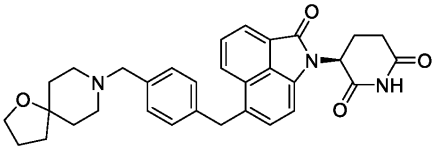
(화합물 **9**)



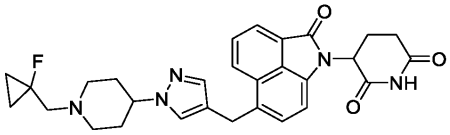
(화합물 **10**)



(화합물 **11**)



(화합물 **12**)



(화합물 **13**)

[0048]

[0049] 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.

[0050] 본원에 기재된 화합물은 면역계 활성을 조정하며, 예를 들어 IFN-알파, IFN-베타, 또는 IFN-감마를 활성화시킨다. 면역계를 활성화시킴으로써, 화합물은 암을 보다 효과적으로 치료할 수 있다. 이러한 면역조정 활성은 본원에 기재된 화합물과 또 다른 항암제, 예컨대 다라투무맙의 효능을 증가시킨다.

[0051] 특정 실시양태에서, 악성 B 또는 T 세포로부터의 IKZF1 및 IKZF3의 분해는 종양 세포 사멸을 발생시키고, 종양 미세환경으로부터의 그의 고갈은 T-세포 활성화를 발생시킨다.

[0052] 화합물은 예를 들어 경구, 비경구 또는 국소 전달을 위해 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 경구 전달을 위해 고체, 겔 또는 액체 투여 형태로 제공되거나, 또는 정맥내로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 선택된 화합물은 경구 투여를 위한 연질젤 캡슐 또는 고체 투여 형태 정제로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물의 용량 강도는 약 1 μg, 5 μg, 10 μg, 15 μg, 20 μg, 25 μg, 50 μg, 75 μg, 100 μg, 125 μg, 150 μg, 175 μg, 200 μg, 225 μg, 250 μg, 275 μg, 300 μg, 325 μg, 350 μg, 375 μg, 400 μg, 425 μg, 450 μg, 475 μg, 500 μg, 525 μg, 550 μg, 575 μg, 600 μg, 625 μg, 650 μg, 675 μg, 700 μg, 725 μg, 750 μg, 775 μg, 또는 800 μg이고, 이는 하나의 비제한적 측면에서 28-일 치료 주기의 제1일-제21일에 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 제공될 수 있다.

[0053] 화합물은 예를 들어 경구 또는 비경구 전달을 위해 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 경구 전달을 위해 고체, 겔 또는 액체 투여 형태로 제공되거나, 또는 정맥내로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 선택된 화합물은 경구 투여를 위한 연질젤 캡슐 또는 정제로서 제공된다. 특정 실시양태에서, 고체 또는 겔 투여 형태의 용량 강도는 25 μg, 50 μg, 100 μg, 200 μg, 300 μg 또는 400 μg이며, 이는 하나의 비제한적 측면에서 28-일 주기의 제1일-제21일에 1일 1회 (QD) 제공될 수 있다.

[0054] 주요 측면에서, 본원에 기재된 치료에 사용되는 화합물은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0055] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것은 동위원소의 약 천연 존재비의 양으로, 즉 풍부한 양으로 원자의 적어도 1개의 목적하는 동위원소 치환을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물은 중수소 또는 다중 중수소 원자를 포함한다.

[0056] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1a는 실시예 9에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 H929 세포 생존율에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 96시간 후의 % H929 세포 생존율이다.

도 1b는 실시예 9에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 IKZF1 분해에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 1.5시간 후에 남아있는 % IKZF1이다.

도 2a는 4시간 동안 화합물 1로 처리된 마우스에서 멀티플렉스화된 정량적 단백질체학에 의해 분석된 종양 용해물로부터의 데이터의 산점도이다. 종양 용해물을 멀티플렉스화된 정량적 단백질체학에 의해 분석하였고, 화합물 1을 사용한 처리와 DMSO 대조군을 사용한 처리를 비교한 상대 존재비에서의 배수 변화를 산점도로 도시하였다. Log2 배수 변화는 x 축에 제시되고, 음의 Log10 조정된 P 값은 y 축에 제시된다. 수평 파선은 통계적 유의성을 표시하고 (P 조정됨 ≤ 0.01), 수직선은 배수 변화 ≥ 2를 표시한다. IKZF1 및 IKZF3은 유일한 유의하게 하향조절된 단백질로서, 각각 5.5 및 4.1의 배수 변화를 갖는다. 제시된 데이터는 총 7,903개의 단백질이 정량화된 단일 10-플렉스 TMT 실험에서 측정된 생물학적 중복측정 데이터이다. P 값을 조절 t-통계량으로부터 유도하고, 벤자미니-호크베르크 접근법을 사용하여 다중 가설 검정에 대해 보정하였다. 실험 절차는 실시예 10에 제공된다.

도 2b는 24시간 동안 화합물 1로 처리된 마우스에서 멀티플렉스화된 정량적 단백질체학에 의해 분석된 종양 용해물로부터의 데이터의 산점도이다. 종양 용해물을 멀티플렉스화된 정량적 단백질체학에 의해 분석하였고, 화합물 1을 사용한 처리와 DMSO 대조군을 사용한 처리를 비교한 상대 존재비에서의 배수 변화를 산점도로 도시하였다. Log2 배수 변화는 x 축에 제시되고, 음의 Log10 조정된 P 값은 y 축에 제시된다. 수평 파선은 통계적 유의성을 표시하고 (P 조정됨 ≤ 0.01), 수직선은 배수 변화 ≥ 2를 표시한다. 실험 절차는 실시예 10에 제공된다.

도 3은 이카로스 분해에 대한 보르테조밉 (프로테아솜 억제제) 또는 MLN-4924 (네딜화 억제제)의 존재 및 부재 하의 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. 실시예 11에 기재된 바와 같이, Ki-JK 세포를 보르테조밉 또는 MLN-4924의 존재 및 부재 하에 화합물 1에 노출시키고, IKZF1 농도를 화합물 1의 경우 1.5, 3, 및 6시간째 및 화합물 1 및 보르테조밉 또는 MLN-4924의 조합물의 경우 6시간째에 유동 세포측정법에 의해 결정하였다. x-축은 단독의 또는 보르테조밉 또는 MLN-4924와 조합된 화합물 1의 농도이다. y-축은 DMSO에 대한 퍼센트로서 측정된 IKZF1-488의 남아있는 농도이다.

도 4는 실시예 13에 기재된 바와 같이 다발성 골수종 NCI-H929 세포를 보유하는 마우스에서의 화합물 1의 효과의 그래프이다. 화합물 1을 4가지 상이한 농도 (3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 및 100 μg/kg)로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하고, 포말리도미드와 비교하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 NCI-H929 종양 부피이다.

도 5는 실시예 13에 기재된 바와 같이 다발성 골수종 RPMI-8226 세포를 보유하는 마우스에서의 화합물 1의 효과의 그래프이다. 화합물 1을 4가지 상이한 농도 (3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 및 100 μg/kg)로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하고, 포말리도미드와 비교하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 RPMI-8226 종양 부피이다.

도 6은 화합물 1 및 비히클이 투여된 마우스를 비교한 영상이다. 마우스를 실시예 14에 기재된 바와 같이 IVIS 루미나 II를 사용하여 영상화하였다.

도 7은 실시예 14에 기재된 바와 같이 화합물 1을 매일 (PO) 경구로 (QD) 또는 비히클을 투여하고 IVIS 루미나 II를 사용하여 영상화한 마우스의 생물발광 신호의 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 광자/10^6 단위로 측정된 MM1S-Luc 전신 BLI (총 생물발광 신호)이다.

도 8은 실시예 15에 기재된 바와 같이 NCI-H929 포말리도미드 저항성 세포를 주사하고 화합물 1 (100 μg/kg) 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg)를 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 9는 불응성 다발성 골수종 세포주 RPMI-8226을 주사한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 실시예 15에 기재된 바와 같이, 마우스에게 RPMI-8226 종양을 주사하고, 종양이 109-158 mm^3의 부피로 성장되도록 하였다 (이식 28일 후). 비히클 처리된 동물은 종양이 2211 mm^3의 MTV (평균 종양 부피)에 도달할 때까지 계속 처리하였다. 포말리도미드 처리된 동물은 제17일에 추가로 21일 동안 화합물 1 (100 μg/kg/일)로 전환시켰다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 10은 실시예 16에 기재된 바와 같이 림프종 REC1 외투 세포를 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 화합물 1을 4가지 상이한 농도 (3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 또는 100 μg/kg)로 투여하고, 포말리도미드를 3000 μg/kg의 용량으로 투여하였다. 둘 다의 작용제는 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 11은 실시예 16에 기재된 바와 같이 림프종 TMD8 DLBCL을 주사하고 화합물 1 (100 μg/kg) 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg)를 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 12는 실시예 17에 기재된 바와 같이 KI-JK ALCL 종양을 주사하고 화합물 1을 30 μg/kg 또는 100 μg/kg PO QD (매일 경구로) 투여하거나 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg, QD PO) 또는 CC-92480 (1000 μg/kg, QD PO)을 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 마우스에게 21일 동안 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 13a는 실시예 17에 기재된 바와 같이 KI-JK ALCL 종양을 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스에서의 IKZF1 단백질 발현의 막대 그래프이다. 마우스를 희생시키고, 종양을 단일 용량의 6 및 24시간 후에 수거하였다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 IKZF1 단백질의 퍼센트이다.

도 13b는 실시예 17에 기재된 바와 같이 KI-JK ALCL 종양을 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스에서의 IRF4 단백질 발현의 막대 그래프이다. 마우스를 희생시키고, 종양을 단일 용량의 6 및 24시간 후에 수거하였다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 IRF4 단백질의 퍼센트이다.

도 14는 실시예 18에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사하고 화합물 1, 포말리도미드, 또는 CC-92480을 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 화합물 1을 3가지 상이한 농도 (10 μg/kg, 30 μg/kg, 또는 100 μg/kg)로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. CC-92480을 300 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 15a는 실시예 18에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스에서의 IKZF1 단백질 발현의 그래프이다. 마우스를 희생시키고, 종양을 단일 용량의 1, 4, 및 24시간 후에 수거하였다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 IKZF1 단백질의 퍼센트이다.

도 15b는 실시예 18에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스에서의 IKZF1 및 IKZF3의 농도를 측정한 웨스턴 블롯이다. 단일 용량의 1, 4, 및 24시간 후에 마우스를 희생시켰을 때 농도를 결정하였다. DL-40 ALCL 종양

도 16은 실시예 19에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사하고 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 화합물 1을 5가지 상이한 농도 (3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 100 μg/kg, 또는 300 μg/kg)로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 17은 실시예 19에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사하고 화합물 1을 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 화합물 1을 3가지 상이한 농도 (30 μg/kg, 100 μg/kg, 또는 300 μg/kg)로 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 퍼센트 단위로 측정된 체중 변화이다.

도 18은 실시예 20에 기재된 바와 같이 KI-JK ALCL 종양을 주사하고 화합물 1을 (100 μg/kg 매일 (QD) 경구로 (PO)) 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 19는 실시예 20에 기재된 바와 같이 KI-JK ALCL 종양을 주사하고 화합물 1을 투여한 마우스에서의 IKZF1, IKZF3, IRF-4, 카스파제-3, 및 IRF-1 단백질 발현의 그래프이다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 단백질의 퍼센트이다.

도 20은 실시예 13에 기재된 바와 같이 마우스에서 TMD8 종양 부피에 대한 화합물 1, 이브루티닙, 및 화합물 1 및 이브루티닙의 조합물의 효과를 비교한 그래프이다. 화합물 1은 50 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하고, 이브루티닙은 12.5 mg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 조합물을 각각의 작용제의 각각의 용량으로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 21은 실시예 21에 기재된 바와 같이 화합물 1, 이브루티닙, 및 화합물 1 및 이브루티닙의 조합물을 투여한 TMD8 DLBCL 보유 마우스의 퍼센트 생존의 그래프이다. 화합물 1은 50 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하고, 이브루티닙은 12.5 mg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 조합물을 각각의 작용제의 각각의 용량으로 투여하였다. x-축은 투여후 일수이고, y-축은 퍼센트 생존이다.

도 22는 실시예 22에 기재된 바와 같이 마우스에서 RPMI-8226 다발성 골수종 종양 부피에 대한 화합물 1, 덱사메타손, 및 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물의 효과를 비교한 그래프이다. 덱사메타손을 5 mg/kg의 용량으로 매주 (QW) 정맥내로 (IV) 투여하고, 화합물 1을 10 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 화합물 1을 덱사메타손과 조합하여 각각의 작용제의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 23은 실시예 22에 기재된 바와 같이 화합물 1, 덱사메타손, 및 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물을 투여한 RPMI-8226 다발성 골수종 종양을 보유하는 마우스의 퍼센트 생존의 그래프이다. 덱사메타손을 5 mg/kg의 용량으로 매주 (QW) 정맥내로 (IV) 투여하고, 화합물 1을 10 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 화합물 1을 덱사메타손과 조합하여 각각의 작용제의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. x-축은 투여후 일수이고, y-축은 퍼센트 생존이다.

도 24는 화합물 1을 투여한 원숭이에서 IKZF1 및 IKZF3의 농도를 측정한 그래프이다. 실시예 23에 기재된 바와 같이, 1마리의 원숭이에게 화합물 1을 투여하고, 투여 0, 4, 및 24시간 후에 혈액을 수집하여 IKZF1 및 IKZF3의 농도를 결정하였다. x-축은 시 단위로 측정된 투여후 시간이고, y-축은 IKZF1 및 IKZF3의 평균 형광 강도이다.

도 25a는 실시예 24에 기재된 바와 같이 원숭이에게 화합물 1 (60 μg/kg 또는 100 μg/kg)을 PO 투여한 후 화합물 1 또는 화합물 14의 혈장 농도를 측정한 그래프이다. x-축은 시 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL 단위로 측정된 혈장 농도이다.

도 25b는 실시예 24에 기재된 바와 같이 래트에게 화합물 1 (30 mg/kg)을 PO 투여한 후 화합물 1 또는 화합물 14의 혈장 농도를 측정한 그래프이다. x-축은 시 단위로 측정된 시간이고, y-축은 ng/mL 단위로 측정된 혈장 농도이다.

도 26a는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 1 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26b는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 2 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26c는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 3 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26d는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화

합물 4 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26e는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 5 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26f는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 6 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26g는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 7 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26h는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 8 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26i는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 9 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26j는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 10 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26k는 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 11 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26l은 실시예 25에 기재된 바와 같이 DL-40 ALCL 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 12 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 26m은 실시예 25에 기재된 바와 같이 H929 종양을 주사한 마우스에서 종양 부피에 대한 비히클과 비교한 화합물 13 (100 μg/kg, QD PO)의 효과를 측정한 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 처리 길이이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 H929 종양 부피이다.

도 27은 정제된 세레블론-DDB1에 대한 화합물 1의 시험관내 결합이 형광 편광 실험을 통해 측정되었음을 입증하는 그래프이다. 화합물 1 (원형) 또는 참조 화합물 (포말리도미드)은 세레블론-DDB1에의 결합에 대해 알렉사-647 기반 형광 프로브와 경쟁한다. 프로브 치환은 형광 편광의 감소된 수준을 발생시키며, 이는 양성 및 음성 대조군으로부터의 신호를 사용하여 결합된 프로브의 분율을 계산하는데 사용된다. 오차 막대는 표준 편차 (SD)를 나타낸다. 측정된 Kd 값은 하기와 같다: 화합물 1: K_d = 0.9 ± 0.5 nM; 포말리도미드 K_d = 712 ± 140 nM. 형광 편광 실험은 실시예 26에 기재되어 있다.

도 28은 실시예 27에 기재된 바와 같이 세레블론-나노Luc 융합체를 발현하는 293T 세포에서 화합물 1 또는 포말리도미드에 의한 세레블론 결합 추적자 분자의 치환을 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 세레블론 결합 추적자 만으로 (100%) 또는 추적자 없이 (0%) 처리된 세포 대비 % 나노BRET 신호이다. 추적자의 50%는 화합물 1에 의해 IC_{50} = 0.4 nM로, 포말리도미드에 의해 IC_{50} = 644 nM로 치환되었다.

도 29는 실시예 9에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 IKZF1 분해에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 화합물 1 또는 포말리도미

드로 1 또는 2시간 동안 처리한 후에 남아있는 % IKZF1이다.

도 30은 용량 반응에서 화합물 1 또는 포말리도미드로의 4시간 처리 후 H929 세포에 남아있는 아이올로스 및 이카로스 수준을 보여주는 웨스턴 블롯이다. 이러한 실험을 위한 방법은 실시예 28에 기재되어 있다.

도 31은 실시예 29에 기재된 바와 같이 72시간 처리 후에 포말리도미드와 비교하여 NCIH929 다발성 골수종 세포주에서 카스파제 3/7 활성에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 카스파제 3/7 기질 시약의 첨가 후에 측정된 발광 신호 (RLU)이다. 이러한 실험을 위한 방법은 실시예 29에 기재되어 있다.

도 32는 실시예 30에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 8종의 다발성 골수종 세포주의 성장에 대한 화합물 1의 효과를 보여주는 플롯이다. x-축은 96시간째에 세포 성장을 50% 억제하는 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고 (IC_{50}), y-축은 시험된 세포주이다.

도 33은 NCI-H929 다발성 골수종 이종이식 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스의 처리에서 화합물 1 및 포말리도미드의 생체내 효능을 보여주는 그래프이다. 마우스를 비히클 대조군, 화합물 1의 용량 반응 (3, 10, 30 및 100 μg/kg/일), 또는 포말리도미드 3000 μg/kg/일로 21일 동안 처리하였다. 모든 화합물을 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였고, 투여 21일 후에 종양을 재성장에 대해 모니터링하였다. 화살표는 제40일에 시작한 화합물 1 30 μg/kg/일로의 리챌린지를 나타낸다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 NCI-H929 종양 부피이다. 본 검정은 실시예 31에 기재되어 있다.

도 34는 실시예 14에 기재된 바와 같이 화합물 1을 매일 (PO) 경구로 (QD) 또는 비히클을 투여하고 IVIS 루미나 II를 사용하여 영상화한 마우스의 생물발광 신호의 그래프이다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 광자/106 단위로 측정된 MM1S-Luc 전신 BLI (총 생물발광 신호)이다.

도 35는 RPM-8226 다발성 골수종 이종이식 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스의 처리에서의 화합물 1 및 포말리도미드의 생체내 효능이다. 마우스를 비히클 대조군, 화합물 1의 용량 (3, 10, 30 및 100 μg/kg/일), 또는 포말리도미드 3000 μg/kg/일로 21일 동안 처리하였다. 모든 화합물을 매일 (QD) 경구로 (PO) 투여하였다. 종양을 개별적으로 그래프화하고, 이는 y-축에 제시된 바와 같이 그의 원래 부피의 퍼센트로서 나타내어진다.

도 36은 실시예 32에 기재된 바와 같이 RPMI-8226 종양을 주사하고 화합물 1의 용량 반응을 투여한 마우스에서의 IKZF3 단백질 발현의 그래프이다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 단백질의 퍼센트이다.

도 37은 실시예 32에 기재된 바와 같이 RPMI-8226 MM 종양을 주사하고 화합물 1을 투여한 마우스에서의 IKZF1, IKZF3 및 IRF-4, 종양 단백질 발현의 그래프이다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 단백질의 퍼센트이다.

도 38은 비처리된 H929 세포 (모), DMSO (LTC; 장기간 배양), 레날리도미드, 또는 포말리도미드로 4개월 동안 처리된 H929 세포에서 세레블론의 수준, IKZF1, 및 IKZF3 수준을 평가한 웨스턴 블롯이다. 빈쿨린을 로딩 대조군으로서 사용하였다. 웨스턴 블롯을 실시예 33에 기재된 방법을 사용하여 수행하였다.

도 39는 실시예 34에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 IMiD-저항성 NCIH929 다발성 골수종 세포의 성장에 대한 화합물 1의 효과를 기재한다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 비처리된 세포 대비 96시간 후의 IMiD-저항성 NCIH929 세포의 % 생존율이다.

도 40은 불응성 다발성 골수종 세포주 RPMI-8226을 주사한 마우스의 종양 부피의 그래프이다. 마우스에게 35일 동안 비히클 대조군, 포말리도미드 (3000 μg/kg/일) 또는 화합물 1 (100 μg/kg/일)을 매일 경구로 투여하였고, 여기서 포말리도미드 군은 제외하였다. 이 군의 경우에는, 포말리도미드 투여를 제17일에 정지하고, 나머지 연구 동안 화합물 1 투여 (100μg/kg/일)로 대체하였다. 본 실험은 실시예 15에 보다 상세히 기재되어 있다.

도 41은 실시예 22에 기재된 바와 같이 마우스에서 RPMI-8226 다발성 골수종 종양 부피에 대한 화합물 1, 덱사메타손, 및 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물의 효과를 비교한 그래프이다. 덱사메타손을 5 mg/kg의 용량으로 매주 (QW) 정맥내로 (IV) 투여하고, 화합물 1을 10 μg/kg 또는 100 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 10 μg/kg의 화합물 1을 덱사메타손과 조합하여 각각의 작용제의 각각의 용량 수준 및 스케줄로

투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다.

도 42는 실시예 22에 기재된 바와 같이 마우스에서 RPMI-8226 다발성 골수종 종양 부피에 대한 화합물 1, 덱사메타손, 및 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물의 효과를 비교한 그래프이다. 덱사메타손을 5 mg/kg의 용량으로 매주 (QW) 정맥내로 (IV) 투여하고, 화합물 1을 10 μg/kg의 용량으로 매일 경구로 투여하였다. 화합물 1을 덱사메타손과 조합하여 각각의 작용제의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. 종양 부피가 1000 mm^3에 도달하면, 동물을 연구로부터 제거하고, 사망으로서 기록하였다. y-축은 특정한 처리에 대한 동물의 생존 확률이고, x-축은 동물이 생존한 일수이다.

도 43은 실시예 35에 기재된 바와 같이 REC1 MCL 종양을 주사하고 화합물 1을 투여한 마우스에서의 IKZF1, IKZF3 및 IRF-4, 종양 단백질 발현의 그래프이다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 단백질의 퍼센트이다.

도 44는 실시예 35에 기재된 바와 같이 REC1 MCL 종양을 주사하고 화합물 1을 투여한 마우스에서의 E2F1 및 시클린 D1, 단백질 발현의 그래프이다. x-축은 동물이 희생된 투여 후 시간으로 라벨링되고, y-축은 GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군과 비교한 단백질의 퍼센트이다.

도 45a, 도 45b, 및 도 45c는 실시예 37에 기재된 바와 같이 포말리도미드와 비교하여 NHL 세포주의 성장에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 도트 막대 그래프이다. x-축은 96시간째에 세포 성장을 50% 억제하는 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고 (IC_{50}), y-축은 시험된 세포주이다. 백색 기호는 가장 높은 시험 농도 (화합물 1의 경우 100 nM 또는 10 μM, 포말리도미드의 경우 10 μM, 및 CC-92480의 경우 10 μM)에서 성장이 50% 초과로 억제되지 않았고, 따라서 IC_{50}이 결정되지 않았음을 나타낸다.

도 46은 화합물 1의 단일 용량 (100 μg/kg)이 투여되거나 5일 동안 매일 투여된 확립된 KI-JK 이종이식편을 보유하는 마우스로부터 취한 웨스턴 블롯이다. 종양을 단일 용량의 4 및 24시간 후 및 5일의 매일 용량의 24시간 후에 수집하였다. 종양을 IKZF1 및 IRF-4 수준에 대해 웨스턴 블롯에 의해 분석하였다. 실험 절차는 실시예 38에 기재되어 있다.

도 47은 화합물 1 (100 μg/kg)로 1일 1회 경구로, 리툭시맙으로 1주 1회 IV (10 mg/kg)로, 또는 둘의 조합물을 그의 각각의 용량으로 처리한 Mino 이종이식 종양을 보유하는 마우스에서의 종양 부피의 변화를 보여주는 선 그래프이다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM 값으로 표현된다. 실험 절차는 실시예 39에 기재되어 있다.

도 48은 확립된 NCI-H929 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 단일 용량의 화합물 1 (100 μg/kg) 또는 CC-92480 (1000 μg/kg)으로 처리한 후 시간 경과에 따른 농도 변화를 보여주는 선 그래프이다. 혈장 및 종양 샘플을 단일 용량의 1, 4, 24, 및 48시간 후에 수집하고, LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 데이터는 총 화합물 농도 ± SEM 값으로 표현된다. 실험 절차는 실시예 40에 제공된다.

도 49는 확립된 NCI-H929 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 단일 용량의 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg)로 처리한 후 시간 경과에 따른 농도 변화를 보여주는 선 그래프이다. 종양 샘플을 단일 용량의 1, 4, 24, 및 48시간 후에 수집하고, 웨스턴 블롯에 의해 IKZF3 수준에 대해 분석하였다. 데이터는 비히클 대조군과 비교하여 남아있는 IKZF3의 퍼센트로서 표현되고, GAPDH ± SEM 값에 대해 정규화된다. 실험 절차는 실시예 40에 제공된다.

도 50은 확립된 NCI-H929 이종이식 종양을 보유하는 마우스를 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg)로 18일 동안 매일 경구로 처리한 후 시간 경과에 따른 종양 부피의 변화를 보여주는 선 그래프이다. 종양 부피 및 체중을 1주 2회 측정하였다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM 값으로 표현된다. 실험 절차는 실시예 40에 제공된다.

도 51은 실시예 41에 기재된 바와 같이 48시간 처리 후에 포말리도미드와 비교하여 TMD8 세포주에서 카스파제 3/7 활성에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 카스파제 3/7 기질 시약의 첨가 후에 측정된 DMSO-처리된 대조군 대비 발광 신호 (RLU)이다.

도 52는 실시예 42에 기재된 바와 같이 96-시간 처리 후 포말리도미드와 비교하여 TMD8 세포 생존율에 대한 화합물 1의 효과를 기재하는 용량-반응 곡선이다. x-축은 화합물 1 또는 포말리도미드의 농도 (nM)이고, y-축은 셀타이터 글로(CellTiter Glo) 시약의 첨가 후에 측정된 DMSO-처리된 대조군 대비 % 세포 생존율이다.

도 53은 Mino 외투 세포 림프종 이종이식 종양에 대한 화합물 1, 이브루티닙, 및 화합물 1 및 이브루티닙의 조합물의 효과를 입증하는 선 그래프이다. 마우스에게 화합물 1을 30 μg/kg/일의 용량으로, 이브루티닙을 25 mg/kg의 용량으로, 이브루티닙 및 화합물 1의 조합물을 그의 각각의 용량 수준으로, 또는 비히클 대조군을 34일 동안 매일 경구로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다. 통계는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어에서 대응표본 t 검정을 사용하여 수행하였다. 실험 절차는 실시예 44에 제공된다.

도 54는 RPMI-8226 다발성 골수종 이종이식 종양에 대한 화합물 1, CC-92480, 포말리도미드, 또는 비히클 대조군의 효과를 입증하는 선 그래프이다. 마우스에게 화합물 1을 100 μg/kg/일의 용량으로, CC-92480을 1000 μg/kg/일로, 또는 포말리도미드를 3000 μg/kg/일로 19일 동안 매일 경구로 투여하였다. x-축은 일 단위로 측정된 시간이고, y-축은 mm^3 단위로 측정된 종양 부피이다. 통계는 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어에서 대응표본 t 검정을 사용하여 수행하였다. 실험 절차는 실시예 45에 제공된다.

도 55는 RPMI-8226 다발성 골수종 이종이식 종양에서 IKZF3 수준에 대한 화합물 1, CC-92480, 포말리도미드, 또는 비히클 대조군의 효과를 입증하는 선 그래프이다. 마우스에게 화합물 1을 100 μg/kg/일의 용량으로, CC-92480을 1000 μg/kg/일로, 또는 포말리도미드를 3000 μg/kg/일로 7일 동안 매일 경구로 투여하였다. 종양을 단일 용량의 4 및 24시간 후, 및 3, 5, 및 7일의 매일 용량의 24시간 후에 샘플링하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 실험 절차는 실시예 45에 제공된다.

도 56은 NCI-H929 이종이식편에서의 화합물 1, 보르테조밉, 및 화합물 1 및 보르테조밉의 조합물의 효과를 입증하는 선 그래프이다. 확립된 NCI-H929 이종이식편을 보유하는 마우스에게 화합물 1 (10 μg/kg), 보르테조밉 (0.5 mg/kg), 화합물 1 및 보르테조밉의 조합물, 또는 비히클 대조군의 용량을 14일 동안 투여하였다. 화합물 1은 매일 경구로 투여한 한편, 보르테조밉은 격주 스케줄로 정맥내로 투여하였다. 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 이원 ANOVA에 의해, 연구 중인 모든 동물의 마지막 날인 제14일에 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM으로 표현된다.

도 57은 NCI-H929 이종이식편에서의 화합물 1, 보르테조밉, 및 화합물 1 및 보르테조밉의 조합물의 효과를 입증하는 선 그래프이다. 확립된 NCI-H929 이종이식편을 보유하는 마우스에게 화합물 1 (10 μg/kg), 보르테조밉 (0.25 mg/kg), 화합물 1 및 보르테조밉의 조합물, 또는 비히클 대조군의 용량을 14일 동안 투여하였다. 화합물 1은 매일 경구로 투여한 한편, 보르테조밉은 1주 2회 정맥내로 투여하였다. 그래프패드 프리즘 소프트웨어를 사용하여 이원 ANOVA에 의해, 연구 중인 모든 동물의 마지막 날인 제14일에 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM으로 표현된다.

도 58은 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IL2의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 59는 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IFNg의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 60은 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IL21의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 61은 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IL9의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 62는 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IL4의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 63은 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 TNF-알파의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이

고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

도 64는 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 IL17A의 농도에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 함유하는 선 그래프이다. x-축은 화합물의 농도 (nM)이고, y-축은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다. 실험 절차는 실시예 46에 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본원에 기재된 새로운 치료, 예를 들어 낮은 투여량 요법은 기재된 화합물이 비통상적으로 고도로 활성인 이카로스 및 아이올로스 분해제라는 발견에 기초한다. 화합물 1은 지금까지 공개적으로 개시된 가장 강력한 IKZF1/3 분해제인 것으로 생각된다. 본원에 기재되고 달리 수득된 데이터는 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물의 현저하게 개선된 항종양 효과를 확립한다. 본원에 기재된 화합물, 및 특히 화합물 1은 시험관내 및 생체내 둘 다에서 PTCL 및 MCL을 포함한 NHL 모델에 걸쳐 포말리도미드보다 유의하게 더 효과적이다. 따라서, 이들 화합물은 전형적 IMiD가 임상 활성을 입증하였으나 표준 관리로서 널리 채택되지 않은 NHL 하위유형 (MCL, DLBCL, PTCL 등)에서 탈리도미드, 레날리도미드, 및 포말리도미드보다 우선적으로 사용될 수 있다.

[0059] 본원에 기재된 화합물은 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하기 위해 고도로 효과적인 치료 양식으로, 낮은 투여량 요법으로 1일 1회 또는 2회로, 임의로 휴약기를 가지고 투여될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 치료는 본원에 기재된 화합물 중 1종을 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 또는 심지어 100, 75, 50 또는 25 마이크로그램 (μg) 이하의 투여량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 사용하는 것이 환자에 대해 효과적일 수 있는 것으로 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 환자는 성인 (전형적으로 적어도 100 파운드 이상, 및 때때로 심지어 125 또는 150 파운드 (예를 들어, 70 kg 이상) 및 적어도 전형적으로 18세 이상의 인간)이다. 대안적 실시양태에서, 환자는 소아이다 (그리고 100, 125 또는 150 파운드 미만이고 전형적으로 18세 미만일 수 있음).

[0060] 특정 실시양태에서, 투여량은 휴약기를 포함한다. 휴약기는 환자가 활성 화합물을 투여받지 않는 기간이다. 본 개시내용의 목적을 위한 치료 주기는 통상적으로 28일 주기에 기초한다. 예를 들어, 28일 주기 동안 환자에게 활성 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 연속 21일 동안 투여하고, 7일 동안 화학요법제를 투여하지 않을 수 있고, 이어서 임의로 요법은 1회 또는 수회 이상 반복된다. 특정 예에서, 본원에 기재된 화합물 중 1종은 적어도 연속 13, 14 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있고, 이어서 다음 28일 주기까지 휴지기를 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 연속 20, 21, 22, 23 또는 24일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 28일 주기의 종료 시까지 휴약기가 이어진다. 또 다른 실시양태에서, 약물은 1, 2, 3, 또는 4주, 또는 심지어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과의 연속적 또는 주기적 개월일 수 있는 투여 요법 기간 동안 연속 투여를 달성하기 위해 휴지기 없이 매일 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 사용은 오프-주기 기간, 휴약기, 또는 치료 동안 공투여되는 항신생물성 화합물 농도의 감소에 대한 필요를 제거한다. 또 다른 실시양태에서, 주기 기간은 28일 초과, 예컨대 30 또는 35일 초과이고, 적절한 온-주기 및 오프-주기 요법은 환자의 건강관리 전문가에 의해 결정된다.

[0061] 특정 실시양태에서, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3) 분해제는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다. 본원에 기재된 분해제와 조합되어 사용될 수 있는 치료제의 비제한적 예는 하기를 포함한다:

[0062] 1. 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, ACO058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제.

[0063] 2. 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체.

[0064] 3. 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제.

[0065] 4. 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD.

[0066] 5. 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프

삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제.

[0067] 6. 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물.

[0068] I. 정의

[0069] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 출원이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 및 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 출원에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충되는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0070] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0071] 본원에 기재된 각각의 화합물의 특정 실시양태에서, 화합물은 문맥에 의해 구체적으로 제외되지 않는 한 각각이 구체적으로 기재된 것처럼 라세미체, 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 호변이성질체, N-옥시드 또는 이성질체, 예컨대 회전이성질체의 형태일 수 있다.

[0072] 단수 용어는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 언급된 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 기능하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 모든 범위의 종점은 범위 내에 포함되고, 독립적으로 조합가능하다. 본원에 기재된 모든 방법 및 치료는 본원에 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 달리 명백하게 모순되지 않는 한 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주에 대한 제한을 부여하지 않는다.

[0073] 본 발명은 동위원소의 천연 존재비 초과, 즉 풍부한 양으로 원자의 적어도 1개의 목적하는 동위원소 치환을 갖는 본원에 기재된 화합물을 포함한다. 동위원소는 원자 번호가 동일하지만 질량수가 상이한 원자, 즉 양성자의 수가 동일하지만 중성자의 수가 상이한 원자이다. 동위원소 치환이 사용되는 경우에, 통상적인 대체는 수소에 대한 적어도 1개의 중수소이다.

[0074] 보다 일반적으로, 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 및 플루오린의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, 및 ^{18}F를 포함한다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (예를 들어 ^{14}C 사용), 반응 동역학 연구 (예를 들어 ^{2}H 또는 ^{3}H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 포함한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물에 존재하는 임의의 수소 원자는 ^{18}F 원자로 치환될 수 있으며, 치환은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 전구약물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하는 것에 의해 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0075] 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소, 예를 들어 중수소 (^{2}H) 및 삼중수소 (^{3}H)는 목적하는 결과를 달성하는 기재된 구조의 어디에서나 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 탄소의 동위원소, 예를 들어 ^{13}C 및 ^{14}C가 사용될 수 있다.

[0076] 동위원소 치환, 예를 들어 중수소 치환은 부분적이거나 완전할 수 있다. 부분 중수소 치환은 적어도 1개의 수소가 중수소로 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 동위원소는 임의의 관심 위치에서 동위원소가 90, 95 또는 99% 그 초과로 풍부하다. 하나의 비제한적 실시양태에서, 중수소는 목적하는 위치에서 90, 95 또는 99% 풍부하다.

[0077] 하나의 비제한적 실시양태에서, 수소 원자의 중수소 원자로의 치환은 본원에 기재된 임의의 화합물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 임의의 기가 메틸 또는 에틸인 경우에, 알킬 잔기는 중수소화될 수 있다 (비제한적 실시양태에서, CDH_2, CD_2H, CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, $CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$ 등).

[0078] 본 발명의 화합물은 용매 (물 포함)와 용매화물을 형성할 수 있다. 따라서, 하나의 비제한적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 용매화된 형태를 포함한다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)과 1개 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 지칭한다. 용매의 비제한적 예는 물, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸 술폭시드, 아세톤 및 다른 통상의 유기 용매이다. 용어 "수화물"은 본 발명의 화합물 및 물을 포함하는 분자 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO를 포함한다. 용매화물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0079] "투여 형태"는 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예는 정제, 캡슐, 주사, 현탁액, 액체, 에멀젼, 이식물, 입자, 구체, 크림, 연고, 좌제, 흡입가능한 형태, 경피 형태, 협측, 설하, 국소, 겔, 점막 등을 포함한다. "투여 형태"는 또한 이식물, 예를 들어 광학 이식물을 포함할 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터의 또는 그 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 도입되거나 또는 그 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "조정하는"은 치료 또는 화합물의 부재 하의 환자에서의 반응 수준과 비교하여 및/또는 달리 동일하지만 비치료된 환자에서의 반응 수준과 비교하여 환자에서 반응 수준의 검출가능한 증가 또는 감소를 매개하는 것을 의미한다. 상기 용어는 천연 신호 또는 반응을 교란시키고/거나 이에 영향을 미침으로써 환자, 바람직하게는 인간에서 유익한 치료 반응을 매개하는 것을 포괄한다.

[0083] 화합물의 "비경구" 투여는, 예를 들어 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0084] 본원에 사용된 "제약 조성물"은 적어도 1종의 활성제, 예컨대 본원에 기재된 선택된 활성 화합물, 및 적어도 1종의 다른 물질, 예컨대 담체를 포함하는 조성물이다. "제약 조합물"은 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나 또는 활성제가 본원에 기재된 임의의 장애를 치료하기 위해 함께 사용되어야 한다는 지침서와 함께 개별 투여 형태로 함께 제공될 수 있는 적어도 2종의 활성제의 조합물이다.

[0085] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 무기 및 유기, 산 또는 염기 부가염을 생물학적으로 허용되게 독성 없이 제조함으로써 변형된 것인, 개시된 화합물의 유도체이다. 본 발명의 화합물의 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대 Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 전형적이다. 본 발명의 화합물의 염은 화합물 및 화합물 염의 용매화물을 추가로 포함한다.

[0086] 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 및 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 통상적인 비-독성 산 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ (여기서 n은 0-4임) 등으로부터, 또는 동일한 반대이온을 생성하는 상이한 산을 사용하여 제조된 염을 포함한다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)]에서 찾아볼 수 있다.

[0087] 용어 "담체"는 활성제가 사용되거나 전달되는 희석제, 부형제, 또는 비히클을 의미한다.

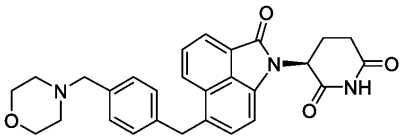
[0088] "제약상 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 숙주, 전형적으로 인간에게 투여하기에 생물학적으로나 또는 달리 부적절하지 않은, 제약 조성물/조합물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 수의학적 용도로 허용되는 부형제가 사용된다.

[0089] "환자" 또는 "숙주"는 본원에 구체적으로 기재된 바와 같은 장애 중 임의의 것의 치료를 필요로 하는 인간 또는 비-인간 동물이다. 전형적으로, 숙주는 인간이다. "숙주"는 대안적으로 예를 들어 포유동물, 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭할 수 있다.

[0090] 본 발명의 제약 조성물/조합물의 "치료 유효량"은 숙주에게 투여되는 경우에 치료 이익, 예컨대 증상의 호전 또는 질환 그 자체의 감소 또는 축소를 제공하는데 효과적인 양을 의미한다.

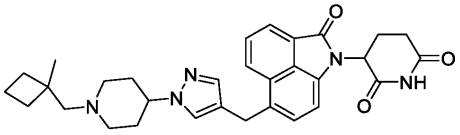
[0091] II. 본 발명의 화합물

[0092] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0093]  (화합물 1)

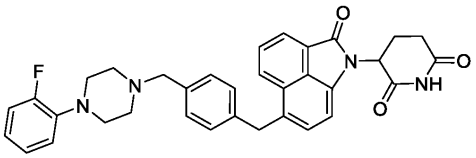
[0094] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0095] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0096]  (화합물 2)

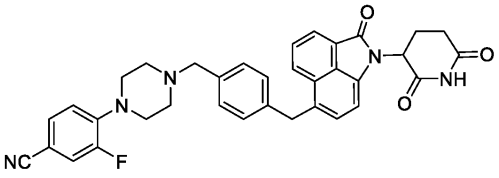
[0097] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0098] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0099]  (화합물 3)

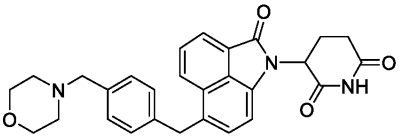
[0100] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0101] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0102]  (화합물 4)

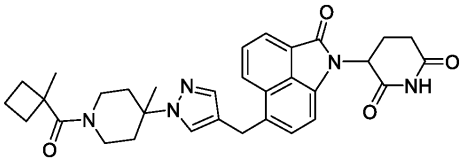
[0103] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0104] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0105]  (화합물 5)

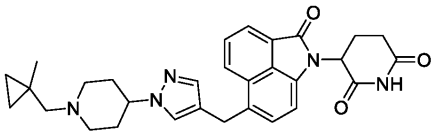
[0106] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0107] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0108]  (화합물 6)

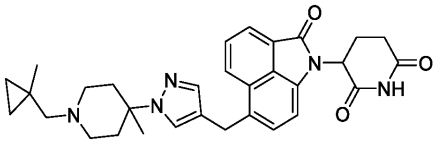
[0109] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0110] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0111]  (화합물 7)

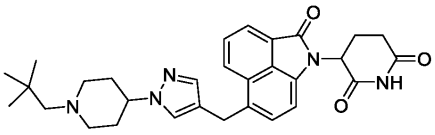
[0112] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0113] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0114]  (화합물 8)

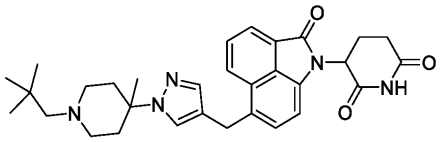
[0115] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0116] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0117]  (화합물 9)

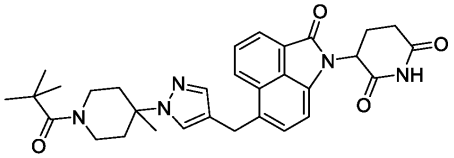
[0118] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0119] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0120]  (화합물 10)

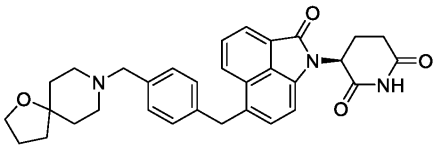
[0121] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0122] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0123]  (화합물 11)

[0124] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

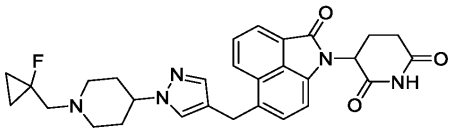
[0125] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0126] 

(화합물 12)

[0127] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0128] 특정 실시양태에서, 본 발명에 사용된 화합물은

[0129] 

(화합물 13)

[0130] 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0131] III. 본 발명의 실시양태.

[0132] 1. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 500, 450, 400, 350, 300, 250 200, 150 또는 심지어 100 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애의 치료를 필요로 하는 숙주에서 낮은 용량의 치료 요법을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애의 치료를 제공한다.

[0133] 2. 실시양태 1에 있어서, 치료 요법이 휴약기를 포함하는 것인 치료.

[0134] 3. 실시양태 2에 있어서, 휴약기가 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회의 요법에 이어 다음 28일 주기까지 휴지기를 취하는 요법에 의해 달성되는 것인 치료.

[0135] 4. 실시양태 3에 있어서, 요법이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 제공되고, 이어서 7일 휴지기가 이어지는 것인 치료.

[0136] 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 400 μg 미만인 치료.

[0137] 6. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 300 μg 미만인 치료.

[0138] 7. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 200 μg 미만인 치료.

[0139] 8. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 100 μg 미만인 치료.

[0140] 9. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 50 또는 25 μg 미만인 치료.

[0141] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애가 미만성 대 B-세포 림프종인 치료.

[0142] 11. 실시양태 10에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 활성화된 B-세포 림프종인 치료.

[0143] 12. 실시양태 10에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 배 중심 B-세포 림프종인 치료.

[0144] 13. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애가 역형성 대세포 림프종인 치료.

[0145] 14. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애가 피부 T-세포 림프종인 치료.

[0146] 15. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애가 외투 세포 림프종인 치료.

[0147] 16. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애가 다발성 골수종인 치료.

[0148] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 장애가 제1 세대 IMiD 약물을 사용한 치료에 대해 저항성인 치료.

[0149] 18. 실시양태 17에 있어서, 장애가 탈리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 치료.

[0150] 19. 실시양태 17에 있어서, 장애가 포말리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 치료.

[0151] 20. 실시양태 17에 있어서, 장애가 레날리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 치료.

[0152] 21. 실시양태 17에 있어서, 장애가 이베르도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 치료.

[0153] 22. 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및/또는 IFN-γ의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 바이오마커의 최대 약 5, 10, 15 또는 20% 더 낮은 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통계적으로 더 낮은 농도를 갖는 경우에, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0154] 23. 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및/또는 MYC의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 바이오마커의 최대 약 5, 10, 15 또는 20% 더 높은 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통계적으로 더 높은 농도를 갖는 경우에, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0155] 24. 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및/또는 IFN-γ의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커의 농도가, 예를 들어 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배만큼 유의하게 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0156] 25. 환자에게 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 1종 이상의 바이오마커, 예를 들어 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및/또는 MYC의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커의 농도가, 예를 들어 적어도 약 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배만큼 유의하게 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0157] 26. 실시양태 22-25 중 어느 하나에 있어서, 바이오마커의 농도가 150% 미만인 경우에 용량을 증가시키는 것인 치료.

[0158] 27. 실시양태 22-25 중 어느 하나에 있어서, 바이오마커의 농도가 160% 미만인 경우에 용량을 증가시키는 것인 치료.

[0159] 28. 실시양태 22-25 중 어느 하나에 있어서, 바이오마커의 농도가 170% 미만인 경우에 용량을 증가시키는 것인 치료.

[0160] 29. 실시양태 22-25 중 어느 하나에 있어서, 바이오마커의 농도가 180% 미만인 경우에 용량을 증가시키는 것인 치료.

[0161] 30. 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애의 치료로서, 여기서 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애는 활성화된 미만성 대 B-세포 림프종 또는 배 중심 대 B-세포 림프종인 치료.

[0162] 31. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0163] 32. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 펠자르타맙,

GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

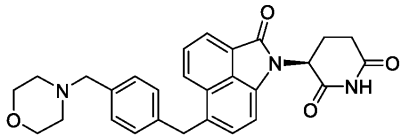
[0164] 33. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0165] 34. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0166] 35. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제와 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

[0167] 36. 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물과 조합되어 사용되는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애의 치료.

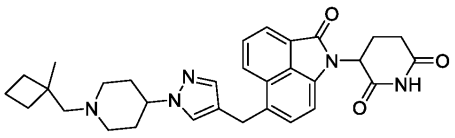
[0168] 37. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0169] 

(화합물 1)

[0170] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

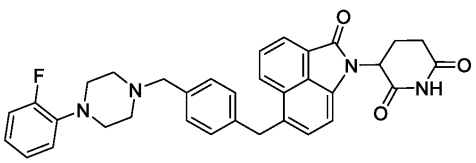
[0171] 38. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0172] 

(화합물 2)

[0173] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

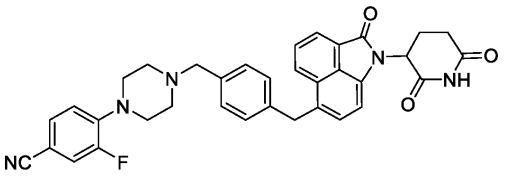
[0174] 39. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0175] 

(화합물 3)

[0176] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

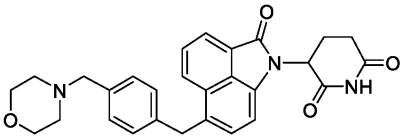
[0177] 40. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0178] 

(화합물 4)

[0179] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

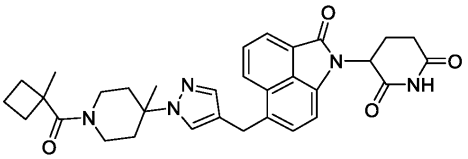
[0180] 41. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0181] 

(화합물 5)

[0182] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

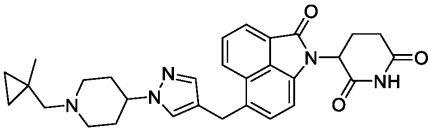
[0183] 42. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0184] 

(화합물 6)

[0185] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

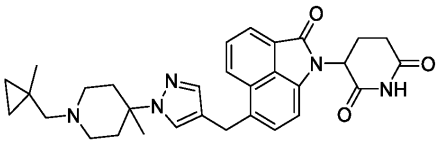
[0186] 43. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0187] 

(화합물 7)

[0188] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

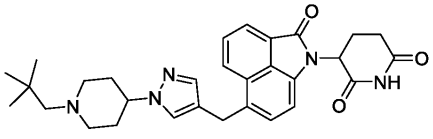
[0189] 44. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0190] 

(화합물 8)

[0191] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

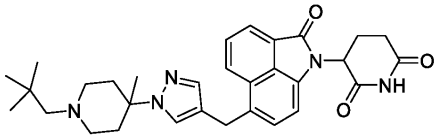
[0192] 45. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0193] 

(화합물 9)

[0194] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

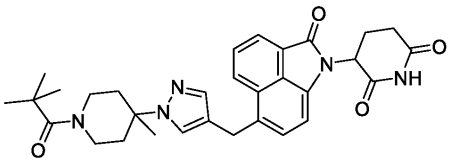
[0195] 46. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0196] (화합물 10)

[0197] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

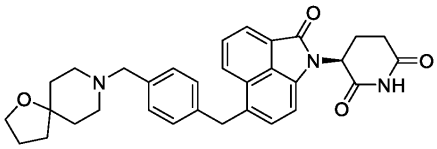
[0198] 47. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0199] (화합물 11)

[0200] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

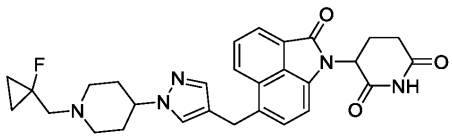
[0201] 48. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0202] (화합물 12)

[0203] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

[0204] 49. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0205] (화합물 13)

[0206] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 치료.

[0207] 50. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 브루톤 티로신 키나제 억제제와 조합되어 투여되는 것인 치료.

[0208] 51. 실시양태 50에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 이브루티닙인 치료.

[0209] 52. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 코르티코스테로이드와 조합되어 투여되는 것인 치료.

[0210] 53. 실시양태 52에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 치료.

[0211] 54. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 CAR T-세포 요법과 함께 투여되는 것인 치료.

[0212] 55. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 항체-약물 접합체와 함께 투여되는 것인 치료.

[0213] 56. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 BiTE 요법과 함께 투여되는 것인 치료.

[0214] 57. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 이중특이적 항체와 함께 투여되는 것인 치료.

[0215] 58. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 모노클로날 항체와 함께 투여되는 것인 치료.

[0216] 59. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, ACO058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제와 함께 투여되는 것인 치료.

[0217] 60. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103,

OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체와 함께 투여되는 것인 치료.

[0218] 61. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제와 함께 투여되는 것인 치료.

[0219] 62. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD와 함께 투여되는 것인 치료.

[0220] 63. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 팜마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제와 함께 투여되는 것인 치료.

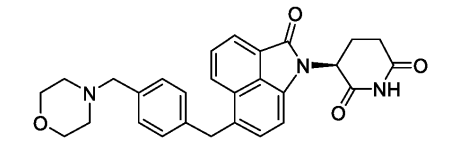
[0221] 64. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 화합물이 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물과 함께 투여되는 것인 치료.

[0222] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 용량이 약 5 μg 이하인 치료가 상기 기재된 바와 같이 제공된다.

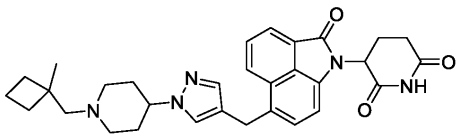
[0223] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 용량이 약 10 μg 이하인 치료가 상기 기재된 바와 같이 제공된다.

[0224] 추가의 실시양태

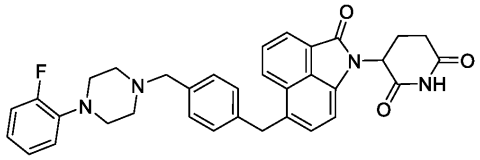
[0225] 1. 특정 실시양태에서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 약 500 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 제공된다:

[0226] 

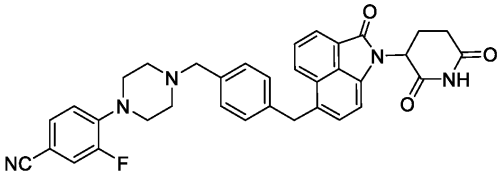
(화합물 1)



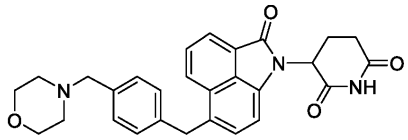
(화합물 2)



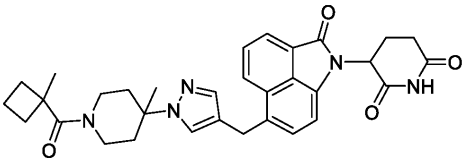
(화합물 **3**)



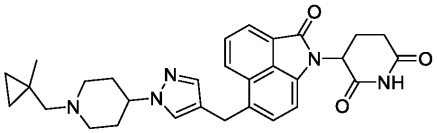
(화합물 **4**)



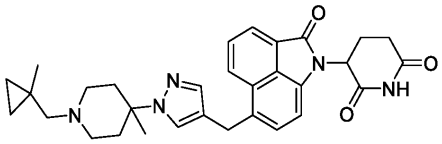
(화합물 **5**)



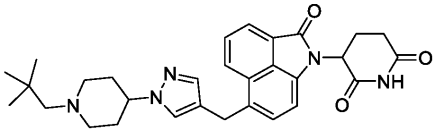
(화합물 **6**)



(화합물 **7**)

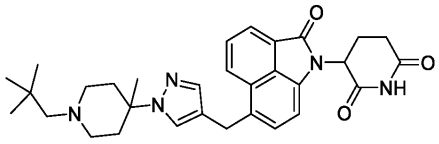


(화합물 **8**)

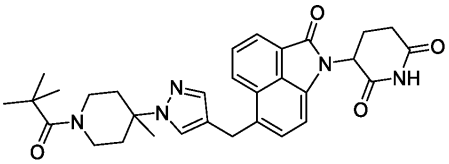


(화합물 **9**)

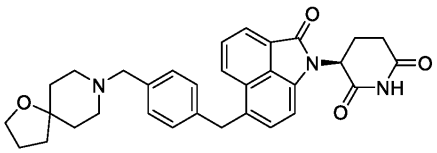
[0227]



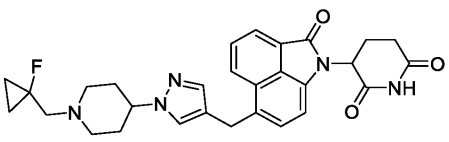
(화합물 **10**)



(화합물 **11**)



(화합물 **12**)



(화합물 **13**)

[0228]

[0229] 2. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 약 500 마이크로그램 내지 1 마이크로그램의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0230] 3. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서, 화합물이 수일 동안 투여되고, 후속 치료 주기 사이에 휴약기를 갖는 것인 방법.

[0231] 4. 실시양태 3에 있어서, 화합물이 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 다음 28-일 주기까지 휴약기를 취하는 것인 방법.

[0232] 5. 실시양태 3에 있어서, 화합물이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 7-일 휴지기가 이어지는 것인 방법.

[0233] 6. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 400 μg 이하인 방법.

[0234] 7. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 300 μg 이하인 방법.

[0235] 8. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 200 μg 이하인 방법.

[0236] 9. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 100 μg 이하인 방법.

[0237] 10. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 50 μg 이하인 방법.

[0238] 11. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 25 μg 이하인 방법.

[0239] 12. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 10 μg 이하인 방법.

[0240] 13. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 5 μg 이하인 방법.

[0241] 14. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 50 μg인 방법.

[0242] 15. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 25 μg인 방법.

[0243] 16. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 10 μg인 방법.

[0244] 17. 실시양태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 5 μg인 방법.

[0245] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 장애가 미만성 대 B-세포 림프종인 방법.

[0246] 19. 실시양태 18에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 활성화된 B-세포 림프종인 방법.

[0247] 20. 실시양태 18에 있어서, 미만성 대 B-세포 림프종이 배 중심 B-세포 림프종인 방법.

[0248] 21. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 장애가 역형성 대세포 림프종인 방법.

[0249] 22. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 장애가 피부 T-세포 림프종인 방법.

[0250] 23. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 장애가 외투 세포 림프종인 방법.

[0251] 24. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

[0252] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 장애가 1세대 IMiD 약물을 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0253] 26. 실시양태 25에 있어서, 장애가 탈리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0254] 27. 실시양태 25에 있어서, 장애가 포말리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0255] 28. 실시양태 25에 있어서, 장애가 레날리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0256] 29. 실시양태 25에 있어서, 장애가 이베르도미드를 사용한 치료에 대해 저항성인 방법.

[0257] 30. 특정 실시양태에서, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및 IFN-γ로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0258] 31. 실시양태 30에 있어서, 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 5% 더 낮은 것

인 방법.

[0259] 32. 실시양태 30에 있어서, 통계적으로 더 낮은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 20% 더 낮은 것인 방법.

[0260] 33. 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및 MYC로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 환자가 건강한 사람보다 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도를 갖는 경우에, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

[0261] 34. 실시양태 33에 있어서, 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 5% 더 높은 것인 방법.

[0262] 35. 실시양태 33에 있어서, 통계적으로 더 높은 바이오마커(들)의 농도가 평균 건강한 환자보다 20% 더 높은 것인 방법.

[0263] 36. 특정 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, IRF-1, 카스파제-3, IL-2, 및 IFN-γ로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커(들)의 농도가 유의하게 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0264] 37. 실시양태 36에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 25% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0265] 38. 실시양태 36에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 100% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0266] 39. 실시양태 36에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 200% 증가되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0267] 40. 특정 실시양태에서, 환자에게 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여한 다음, 혈액 또는 조직 샘플을 환자로부터 채취하고, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및 MYC로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 결정하며, 여기서 바이오마커(들)의 농도가 유의하게 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인, 이카로스 (IKZF1) 및/또는 아이올로스 (IKZF3)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

[0268] 41. 실시양태 40에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 10% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0269] 42. 실시양태 40에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 25% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0270] 43. 실시양태 40에 있어서, 바이오마커(들)의 농도가 적어도 약 50% 감소되지 않는 경우에, 화합물의 용량을 증가시키는 것인 방법.

[0271] 44. 특정 실시양태에서, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애는 활성화된 미만성 대 B-세포 림프종 또는 배 중심 대 B-세포 림프종인 방법이 제공된다.

[0272] 45. 특정 실시양태에서, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상

허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제를 제공받는 것인 방법이 제공된다.

[0273] 46. 특정 실시양태에서, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체를 제공받는 것인 방법이 제공된다.

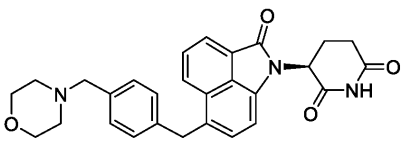
[0274] 47. 특정 실시양태에서, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제를 제공받는 것인 방법이 제공된다.

[0275] 48. 특정 실시양태에서, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD를 제공받는 것인 방법이 제공된다.

[0276] 49. 특정 실시양태에서, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제를 제공받는 것인 방법이 제공된다.

[0277] 50. 특정 실시양태에서, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 환자는 또한 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물을 제공받는 것인 방법이 제공된다.

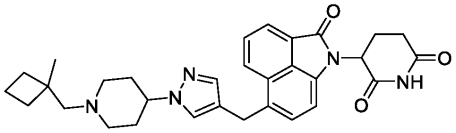
[0278] 51. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0279] 

(화합물 1)

[0280] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

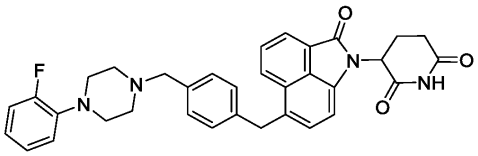
[0281] 52. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0282] 

(화합물 2)

[0283] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

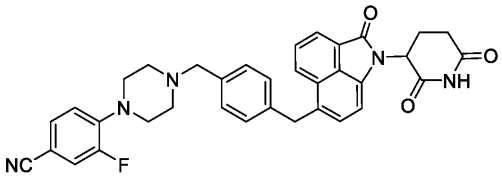
[0284] 53. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0285] 

(화합물 3)

[0286] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

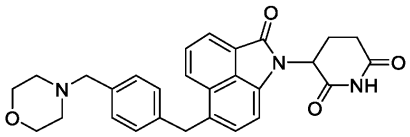
[0287] 54. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0288] 

(화합물 4)

[0289] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

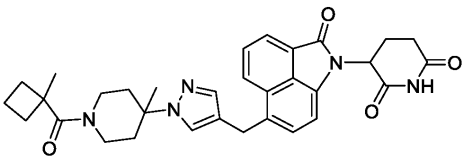
[0290] 55. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0291] 

(화합물 5)

[0292] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

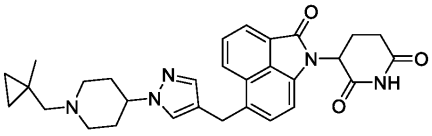
[0293] 56. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0294] 

(화합물 6)

[0295] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

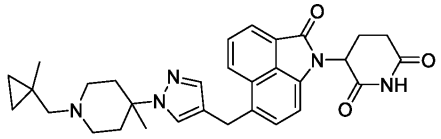
[0296] 57. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이

[0297] 

(화합물 7)

[0298] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

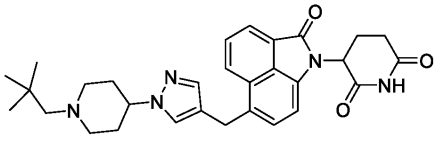
[0299] 58. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0300] (화합물 8)

[0301] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

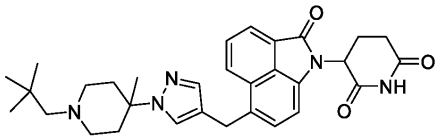
[0302] 59. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0303] (화합물 9)

[0304] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

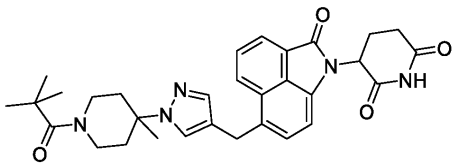
[0305] 60. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0306] (화합물 10)

[0307] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

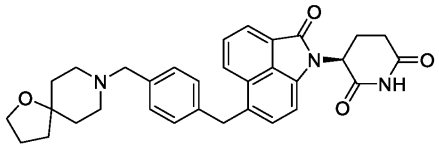
[0308] 61. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0309] (화합물 11)

[0310] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

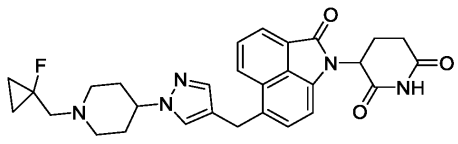
[0311] 62. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0312] (화합물 12)

[0313] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

[0314] 63. 실시양태 1-50 중 어느 하나에 있어서, 화합물이



[0315] (화합물 13)

[0316] 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

[0317] 64. 실시양태 1-63 중 어느 하나에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0318] 65. 실시양태 64에 있어서, 브루톤 티로신 키나제 억제제가 이브루티닙인 방법.

[0319] 66. 실시양태 1-65 중 어느 하나에 있어서, 코르티코스테로이드가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0320] 67. 실시양태 66에 있어서, 코르티코스테로이드가 덱사메타손인 방법.

[0321] 68. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, CAR T-세포 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0322] 69. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0323] 70. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, BiTE 요법이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0324] 71. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 이중특이적 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0325] 72. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 모노클로날 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0326] 73. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 이브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0327] 74. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 펠자르타맙, 다라투무맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0328] 75. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 보르테조밉, 카르필조밉, VLX1570, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0329] 76. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 포말리도미드, 레날리도미드, 탈리도미드, 이베르도미드 CC-92480, CC-90009, 및 CC-99282로부터 선택된 IMiD가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0330] 77. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스트라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제가 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0331] 78. 실시양태 1-67 중 어느 하나에 있어서, 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 화합물이 또한 환자에게 투여되는 것인 방법.

[0332] 79. 실시양태 1-78 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 1회 투여되는 것인 방법.

[0333] 80. 실시양태 1-78 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 1일 2회 투여되는 것인 방법.

[0334] 81. 실시양태 1-80 중 어느 하나에 있어서, 장애가 비-호지킨 림프종인 방법.

[0335] 82. 실시양태 1-80 중 어느 하나에 있어서, 장애가 다발성 골수종인 방법.

[0336] 83. 실시양태 1-82 중 어느 하나에 있어서, 장애가 재발성인 방법.

[0337] 84. 실시양태 1-82 중 어느 하나에 있어서, 장애가 불응성인 방법.

[0338] 85. 실시양태 1-82 중 어느 하나에 있어서, 장애가 재발성 및 불응성인 방법.

[0339] IV. 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 치료

[0340] 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 유리한 치료가 제공된다. 특정 실시양태에서, 치료는 고

도로 효과적인 치료 양식인, 낮은 투여 형태를 1일 1회 또는 2회, 임의로 휴약기를 가지고 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 치료는 본원에 기재된 화합물 중 1종을 약 500, 450, 400, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125 또는 심지어 100, 75, 50 또는 25 마이크로그램 (μg) 이하의 투여량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID), 임의로 치료 휴지기를 가지고 사용하는 것이 환자에 대해 효과적일 수 있는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서 환자는 성인 (전형적으로 적어도 100 파운드 이상이고, 전형적으로 18세 이상의 인간)이다. 대안적 실시양태에서, 환자는 소아이다 (그리고 100 파운드 미만이고 전형적으로 18세 미만일 수 있음).

[0341] 선택된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 단독요법으로서 투여될 수 있거나, 또는 본 발명의 배경기술에 기재된 것 중 임의의 것, 또는 예컨대 프로테아솜 억제제 및/또는 항-CD38 모노클로날 항체 (mAb)를 포함하나 이에 제한되지는 않는 표적 종양 또는 암에 대한 표준 관리 요법과 조합될 수 있다. MCL에서, 선택된 화합물은, 예를 들어 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제 또는 항-CD20 모노클로날 항체와 조합되어 사용될 수 있다. PTCL, 특히 ALCL에서, 선택된 화합물은, 예를 들어 항-CD30 또는 항-CD38 모노클로날 항체와 조합되어 투여될 수 있다.

[0342] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0343] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0344] 특정 실시양태에서, 화합물 3은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0345] 특정 실시양태에서, 화합물 4는 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0346] 특정 실시양태에서, 화합물 5는 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0347] 특정 실시양태에서, 화합물 6은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0348] 특정 실시양태에서, 화합물 7은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0349] 특정 실시양태에서, 화합물 8은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0350] 특정 실시양태에서, 화합물 9는 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0351] 특정 실시양태에서, 화합물 10은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0352] 특정 실시양태에서, 화합물 11은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0353] 특정 실시양태에서, 화합물 12는 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0354] 특정 실시양태에서, 화합물 13은 본원에 기재된 치료 요법에 따라 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용된다.

[0355] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 전이된 암을 치료하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 뇌로 전이된 암을 치료하는데 사용된다.

[0356] 치료 주기

[0357] 특정 실시양태에서, 투여량은 휴약기를 포함한다. 휴약기는 환자가 활성 화합물을 투여받지 않는 기간이다. 예를 들어, 28일 주기 동안 환자에게 활성 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 연속 21일 동안 투여하고, 7일 동안 화학요법제를 투여하지 않을 수 있고, 이어서 임의로 요법은 1회 또는 수회 이상 반복된다. 특정 예에

서, 본원에 기재된 화합물 중 1종은 적어도 연속 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있고, 이어서 다음 28일 주기까지 휴지기를 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 적어도 연속 20, 21, 22, 23 또는 24일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되고, 이어서 28일 주기의 종료 시까지 휴약기가 이어진다. 또 다른 실시양태에서, 약물은 2, 3, 또는 4주, 또는 심지어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과의 연속적 개월일 수 있는 투여 요법 기간 동안 연속 투여를 달성하기 위해 휴지기 없이 매일 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 사용은 오프-주기 기간, 휴약기, 또는 치료 동안 공투여되는 항신생물성 화합물 농도의 감소에 대한 필요를 제거한다. 또 다른 실시양태에서, 주기 기간은 28일 초과, 예컨대 30 또는 35일 초과이다.

[0358] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28-일 치료 주기의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 동안 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 14일 동안 투여되고, 이어서 14-일 투여 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 21일 동안 투여되고, 이어서 7-일 투여 휴지기가 이어진다.

[0359] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28-일 치료 주기의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 동안 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 14-일 투여 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 21일 동안 매일 투여되고, 이어서 7-일 투여 휴지기가 이어진다.

[0360] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 28-일 치료 주기의 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 동안 1일 2회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 14일 동안 1일 2회 투여되고, 이어서 14-일 투여 휴지기가 이어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 연속 21일 동안 1일 2회 투여되고, 이어서 7-일 투여 휴지기가 이어진다.

[0361] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 각각의 28-일 치료 주기 내에서 21일 동안 매일 경구로 투여되고, 이어서 7-일 휴지기가 이어진다.

[0362] 투여

[0363] 특정의 대안적 실시양태에서 본 발명의 화합물은 약 800 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 600 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 400 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 300 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 200 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 100 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0364] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 50 μg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 25 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0365] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 50 μg의 용량으로 투여된다.

[0366] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 45 μg의 용량으로 투여된다.

[0367] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 40 μg의 용량으로 투여된다.

[0368] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 35 μg의 용량으로 투여된다.

[0369] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 30 μg의 용량으로 투여된다.

[0370] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 25 μg의 용량으로 투여된다.

[0371] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 20 μg의 용량으로 투여된다.

[0372] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 15 μg의 용량으로 투여된다.

[0373] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 10 μg의 용량으로 투여된다.

[0374] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 5 μg의 용량으로 투여된다.

[0375] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 1 μg의 용량으로 투여된다.

[0376] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 800 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 600 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 400 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정

실시양태에서, 화합물 1은 약 300 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 200 μg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 μg 미만의 용량으로 제공된다.

[0377] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 800 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 600 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 400 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 300 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 200 μg의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 μg의 용량으로 제공된다.

[0378] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 적어도 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 또는 1,000 μg의 용량 또는 그 사이의 용량으로 투여된다.

[0379] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 25 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 50 또는 75 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 또는 150 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 175 또는 200 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 225 또는 250 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 275, 300, 325 또는 350 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 400 또는 450 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 550 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 650 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 725 μg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 약 800 μg의 용량으로 투여된다.

[0380] 본 발명은 적어도 하기의 낮은-용량 특색을 포함한다:

[0381] (a) 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물을 그를 필요로 하는 환자에게 500, 450, 400, 350, 300, 250 200, 150 또는 심지어 100 마이크로그램 (μg) 이하의 용량으로 1일 1회 (QD) 또는 1일 2회 (BID) 투여하는 것을 포함하는, 숙주에서의 이카로스 또는 아이올로스 매개 장애에 대한 낮은 용량의 치료 요법;

[0382] (b) (a)에 있어서, 치료 요법이 휴약기를 포함하는 것인 치료;

[0383] (c) (b)에 있어서, 휴약기가 적어도 연속 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 27일 동안 1일 1회 또는 2회의 요법에 이어 다음 28일 주기까지 휴지기를 취하는 요법에 의해 달성되는 것인 치료;

[0384] (d) (c)에 있어서, 요법이 21일 동안 1일 1회 또는 2회 제공되고, 이어서 7일 휴지기가 이어지는 것인 치료;

[0385] (e) (a)-(d)에 있어서, 단일 용량이 400 마이크로그램 이하인 치료;

[0386] (f) (a)-(d)에 있어서, 단일 용량이 300, 200 또는 100 마이크로그램 이하인 치료;

[0387] (g) (a)-(d)에 있어서, 단일 용량이 25, 50 또는 75 마이크로그램 이하인 치료;

[0388] (h) (b)에 있어서, 2, 3, 4, 5 또는 6주, 또는 심지어 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개월 또는 그 초과일 수 있고, 분산된 휴지기 기간을 갖는 치료;

[0389] (i) (a)에 있어서, 휴지기 기간을 포함하지 않는 치료;

[0390] (j) (a)에 있어서, 주기 기간이 28일 초과, 예컨대 30 또는 35일 초과이고, 휴약기를 포함하는 것인 치료;

[0391] (k) (a)-(j)에 있어서, 장애가 미만성 대 B-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 및 다발성 골수종으로부터 선택된 것인, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료;

[0392] (l) (a)-(j)에 있어서, 장애가 다른 세레블론 리간드를 사용한 치료에 대해 저항성인 것인, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 치료;

[0393] (m) (a)-(j)에 있어서, IRF-1 및 카스파제-3으로부터 선택된 1종 이상의 바이오마커의 농도를 모니터링하는 것을 포함하는, 세레블론-매개 장애를 갖는 환자의 치료;

[0394] (n) (a)-(j)에 있어서, 세레블론-매개 장애를 갖는 환자의 조합 치료가 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물

3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13을 그를 필요로 하는 환자에게 브루톤 티로신 키나제 억제제, 코르티코스테로이드, CAR T-세포 요법, 항체-약물 접합체, BiTE 요법, 이중특이적 항체, 또는 모노클로날 항체와 조합하여 또는 교대로 투여하는 것을 포함하는 것인 치료;

[0395] (o) 제약상 허용되는 담체 중 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 (중수소화 유도체 포함), 또는 전구약물의 제약 조성물의 낮은 용량;

[0396] (p) (a)-(j)에 있어서, 유효량의 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 임의의 장애의 치료;

[0397] (q) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;

[0398] (r) 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애를 포함한 본원에 기재된 장애 중 어느 하나를 갖는 환자, 전형적으로 인간의 (a)-(j)에 따른 치료에서의, 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 용도;

[0399] (s) 본원에 기재된 화합물이 본원에 명시된 낮은 투여량으로 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서 본원에 기재된 장애의 치료를 위한 낮은 용량의 의약을 제조하는 방법;

[0400] (t) 본원에 기재된 암 중 임의의 것을 포함한 암의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 용도;

[0401] (u) 본원에 기재된 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서 본원에 기재된 암 중 임의의 것을 포함한 암의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0402] (v) 숙주에서 본원에 기재된 종양 중 임의의 것을 포함한 종양의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;

[0403] (w) 본원에 기재된 종양 중 임의의 것을 포함한 종양의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 용도;

[0404] (x) 본원에 기재된 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서 본원에 기재된 종양 중 임의의 것을 포함한 종양의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0405] (y) 숙주에서 면역, 자가면역, 또는 염증성 장애의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;

[0406] (z) 면역, 자가면역, 또는 염증성 장애의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 용도;

[0407] (aa) 본원에 기재된 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서 면역, 자가면역, 또는 염증성 장애의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0408] (bb) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물;

[0409] (cc) 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물의 용도;

[0410] (dd) 본원에 기재된 화합물이 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 숙주에서 혈액 악성종양, 예컨대 다발성 골수종, 백혈병, 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호지킨 림프종, 또는 비-호지킨 림프종의 (a)-(j)에 따른 치료를 위한 의약을 제조하는 방법;

[0411] (ee) (a)-(j)에 따른 효과적인 숙주-치료량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물;

[0412] (ff) (a)-(j)에 있어서, 본원에 기재된 화합물이 라세미체를 포함한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물 (적절한 경우)인 치료;

[0413] (gg) (a)-(j)에 있어서, 본원에 기재된 화합물이 단리된 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함한, 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 (적절한 경우) 풍부한 형태 (즉, 85, 90, 95, 97, 또는 99% 초과로 순수함)인 치료; 및

[0414] (hh) 낮은 용량의 유효량의 본원에 기재된 화합물을 함유하는 치료 생성물의 제조 방법.

[0415] 특정의 대안적 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 800 mg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 600 mg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 400 mg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 300 mg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 200 mg 미만의 용량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 100 mg 미만의 용량으로 제공된다.

[0416] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 1,000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 mg의 용량으로 투여된다.

[0417] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 약 1,000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 μg의 용량으로 투여된다.

[0418] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 약 1,000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 μg의 용량으로 투여된다.

[0419] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 약 1,000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 또는 1 μg 미만의 용량으로 투여된다.

[0420] 이카로스 및/또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애

[0421] 본 발명의 한 측면에서, 이카로스 또는 아이올로스에 의해 매개되는 장애는 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 또 다른 화합물에 의해 치료된다. 특정 실시양태에서, 암은 조혈암이다. 일부 실시양태에서, 암은 림프종, 백혈병 또는 골수종이다. 특정 측면에서, 암은 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다.

[0422] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 미만성 대 B-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 활성화된 B-세포 림프종 또는 배 중심 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 전위 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 더블 히트 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 MYC 야생형 암이다.

[0423] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 카스파제-3 및/또는 카스파제-7의 농도를 증가시킨다. 특정 실시양태에서 카스파제-3 및/또는 카스파제-7의 이러한 증가된 농도는 암 세포 사멸을 구동하고, 예를 들어 미만성 대 B-세포 림프종의 치료를 매개한다.

[0424] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 역형성 대세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0425] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 피부 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0426] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 외투 세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0427] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다발성 골수종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0428] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 다른 세레블론 리간드를 사용한 치료에 대해 저항성인 장애를 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 IMiD-불응성 장애를 치료하는데 사용된다.

[0429] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 미만성 대 B-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 활성화된 B-세포 림프종 또는 배 중심 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 전위 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 더블 히트 보유 암이다. 특정 실시양태에서, 미만성 대 B-세포 림프종은 BCL2/6 MYC 야생형 암이다.

[0430] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 역형성 대세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0431] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 피부 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0432] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 외투 세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0433] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 다발성 골수종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0434] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 다른 세레블론 리간드를 사용한 치료에 대해 저항성인 장애를 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 IMiD-불응성 장애를 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0435] 한 측면에서, 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 CNS 수반 암, 예를 들어 CNS 내의 림프종을 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, CNS 수반 암, 예를 들어 CNS 내의 림프종을 갖는 환자에게 또한 1종 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 이브루티닙 또는 리툭시맙이 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 말초 중추 신경계 림프종의 치료에 사용된다.

[0436] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PTCL-NOS (즉, 달리 명시되지 않은 PTCL)의 치료를 위해 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 명시된 하위유형을 갖는 PTCL, 예를 들어 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 장병증-유형 T-세포 림프종, 결절외 자연 킬러 (NK) 세포 림프종, 또는 결절외 T-세포 림프종의 치료를 위해 투여된다.

[0437] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 면역조정 장애이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 혈관신생에 의해 매개된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 의해 치료되는 장애는 림프계와 관련된다.

[0438] 특정 실시양태에서, 임의로 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물 중의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 염은 환자, 예컨대 인간에게 영향을 미치는 장애의 매개자인 이카로스 또는 아이올로스를 분해하는데 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 본 발명의 화합물 중 임의의 것에 의해 제공되는 단백질 수준의 제어는 세포, 예를 들어 환자의 세포에서 그러한 단백질의 수준을 낮춤으로써 또는 세포에서 하류 단백질의 수준을 낮춤으로써, 이카로스 또는 아이올로스를 통해 조정되는 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공한다. 특정 실시양태에서, 치료는 임의로 제약상 허용되는 부형제, 담체, 아주반트를 포함하는 (즉, 제약상 허용되는 조성물) 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 유효량을, 임의로 또 다른 생물활성제 또는 작용제의 조합물과 조합하여 또는 교대로 투여하는 것을 포함한다.

[0439] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 양성 성장, 신생물, 종양, 암, 비정상적 세포 증식, 면역 장애, 염증성 장애, 이식편-대-숙주 거부, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 아밀로이드-기반 단백질병증, 단백질병증, 또는 섬유화 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 장애를 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0440] 화합물 중 임의의 것과 관련하여 사용되는 경우에 용어 "질환 상태" 또는 "병태"는 이카로스 또는 아이올로스에 의해, 예컨대 세포 증식에 의해, 또는 이카로스 또는 아이올로스의 하류 단백질에 의해 매개되는 임의의 질환 상태 또는 병태를 지칭하는 것으로 의도되고, 여기서 환자에서 이러한 단백질의 분해는 그를 필요로 하는 환자

에게 유익한 요법 또는 증상의 완화를 제공할 수 있다. 특정 경우에, 질환 상태 또는 병태는 치유될 수 있다.

[0441] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 림프종 또는 림프구성 또는 골수구성 증식 장애 또는 이상을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종을 앓고 있는 숙주에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 비-호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로: AIDS-관련 림프종; 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 모구성 NK-세포 림프종; 버킷 림프종; 버킷-유사 림프종 (비분할 소세포 림프종); 미만성 소분할 세포 림프종 (DSCCL); 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종; 비-호지킨 림프종 NOS, 피부 T-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 여포성 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 외투 세포 림프종; 변연부 림프종; 비강 T-세포 림프종; 소아 림프종; 말초 림프종, 말초 T-세포 림프종; 원발성 중추 신경계 림프종; T-세포 백혈병; 형질전환된 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 랑게르한스 세포 조직구증; 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 앓고 있을 수 있다.

[0442] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 호지킨 림프종, 예컨대 비제한적으로: 결절성 경화성 전형적 호지킨 림프종 (CHL); 혼합세포충실성 CHL; 림프구-고갈성 CHL; 림프구-충만성 CHL; 림프구 우세형 호지킨 림프종; 또는 결절성 림프구 우세형 HL을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0443] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 면역조정 상태를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 면역조정 상태의 비제한적 예는 관절염, 루푸스, 복강 질환, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 다발근육통, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 제1형 당뇨병, 원형 탈모증, 혈관염, 및 측두 동맥염을 포함한다.

[0444] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물로 치료되는 상태는 비정상적 세포 증식과 관련된 장애이다. 비정상적 세포 증식, 특히 과다증식은 유전자 돌연변이, 감염, 독소에 대한 노출, 자가면역 장애, 및 양성 또는 악성 종양 유도를 비롯한 매우 다양한 인자의 결과로서 발생할 수 있다.

[0445] B-세포, T-세포, 및/또는 NK 세포의 비정상적 증식은 광범위한 질환, 예컨대 암, 증식성 장애 및 염증성/면역 질환을 발생시킬 수 있다. 이들 장애 중 임의의 것을 앓는 숙주, 예를 들어 인간은 증상의 감소 (완화제) 또는 기저 질환의 감소 (질환 조절제)를 달성하기 위해 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물로 치료될 수 있다.

[0446] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 특이적 B-세포 림프종 또는 증식성 장애, 예컨대, 비제한적으로: 다발성 골수종; 미만성 대 B 세포 림프종; 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT); 소세포 림프구성 림프종; 미만성 저분화 림프구성 림프종; 종격 대 B 세포 림프종; 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전림프구성 백혈병; 모발상 세포 백혈병; 미분류성 비장 림프종/백혈병; 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 모발상 세포 백혈병-변형; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환; 형질 세포 골수종; 골의 고립 형질세포종; 골외 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종; T 세포/조직구풍부 대 B-세포 림프종; 만성 염증과 연관된 DLBCL; 노인의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종; 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형; ALK+ 대 B-세포 림프종; 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성으로 발생하는 대 B-세포 림프종; 캐슬만병; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종; 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0447] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 T-세포 또는 NK-세포 림프종 예컨대, 비제한적으로: 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, ALK 음성 역형성 대세포 림프종, 또는 원발성 피부 역형성 대세포 림프종; 혈관면역모세포성 림프종; 피부 T-세포 림프종, 예를 들어 균상 식육종, 세자리 증후군, 원발성 피부 역형성 대세포 림프종, 원발성 피부 CD30+ T-세포 림프증식성 장애; 원발성 피부 공격성 표피지향성 CD8+ 세포독성 T-세포 림프종; 원발성 피부 감마-델타 T-세포 림프종; 원발성 피부 소/중 CD4+ T-세포 림프종, 및 림프종성 구진증; 성인 T-세포 백혈병/림프종 (ATLL); 모구성 NK-세포 림프종; 장병증-유형 T-세포 림프종; 간비장 감마-델타 T-세포 림프종; 림프모구성 림프종; 비강 NK/T-세포 림프종; 치료-관련 T-세포 림프종; 예를 들어 실질 기관 또는 골수 이식 후에 출현한 림프종; T-세포 전림프구성 백혈병; T-세포 거대 과립 림프구성 백혈병; NK-세포의 만성 림프증식성 장애; 공격성 NK 세포 백혈병; 소아

기의 전신 EBV+ T-세포 림프증식성 질환 (만성 활성 EBV 감염과 연관됨); 우두모양물집증 -유사 림프종; 성인 T-세포 백혈병/ 림프종; 장병증-연관 T-세포 림프종; 간비장 T-세포 림프종; 또는 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0448] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 상응하는 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체, 또는 전구약물은 백혈병을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 숙주는 림프구성 또는 골수 기원의 급성 또는 만성 백혈병, 예컨대 비제한적으로: 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수 백혈병 (AML); 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수 백혈병 (CML); 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML); 모발상 세포 백혈병 (HCL); 급성 전골수구성 백혈병 (AML의 하위유형); 거대 과립 림프구성 백혈병; 또는 성인 T-세포 만성 백혈병을 앓고 있을 수 있다. 특정 실시양태에서, 환자는 급성 골수 백혈병, 예를 들어 미분화 AML (M0); 골수모구성 백혈병 (M1; 최소 세포 성숙의 존재/부재); 골수모구성 백혈병 (M2; 세포 성숙의 존재); 전골수구성 백혈병 (M3 또는 M3 변형 [M3V]); 골수단핵구성 백혈병 (M4 또는 호산구증가증 동반 M4 변형 [M4E]); 단핵구성 백혈병 (M5); 적백혈병 (M6); 또는 거핵모구성 백혈병 (M7)을 앓고 있다.

[0449] 세포 과다증식과 연관된 수많은 피부 장애가 존재한다. 예를 들어, 건선은 일반적으로 두꺼워진 각질로 덮인 플라크를 특징으로 하는 인간 피부의 양성 질환이다. 질환은 미지의 원인의 표피 세포의 증가된 증식에 의해 유발된다. 만성 습진은 또한 표피의 유의한 과다증식과 연관된다. 피부 세포의 과다증식에 의해 유발되는 다른 질환은 아토피성 피부염, 편평 태선, 사마귀, 심상성 천포창, 광선 각화증, 기저 세포 암종 및 편평 세포 암종을 포함한다.

[0450] 다른 과다증식성 세포 장애는 혈관 증식 장애, 섬유화 장애, 자가면역 장애, 이식편-대-숙주 거부, 종양 및 암을 포함한다.

[0451] 혈관 증식성 장애는 혈관신생 및 혈관형성 장애를 포함한다. 혈관 조직 내 플라크의 발생 과정에서 평활근 세포의 증식은, 예를 들어 재협착, 망막병증 및 아테롬성동맥경화증을 유발한다. 세포 이동 및 세포 증식 둘 다는 아테롬성동맥경화성 병변의 형성에서 역할을 한다.

[0452] 섬유화 장애는 종종 세포외 매트릭스의 비정상적 형성으로 인한 것이다. 섬유화 장애의 예는 간 경변증 및 혈관간 증식성 세포 장애를 포함한다. 간 경변증은 간 반흔의 형성을 초래하는 세포외 매트릭스 구성성분의 증가를 특징으로 한다. 간 경변증은 간의 경변증과 같은 질환을 유발할 수 있다. 간 반흔을 초래하는 증가된 세포외 매트릭스는 또한 바이러스 감염, 예컨대 간염에 의해 유발될 수 있다. 지방세포가 간 경변증에서 주요 역할을 하는 것으로 보인다.

[0453] 혈관간 장애는 혈관간 세포의 비정상적 증식에 의해 유발된다. 혈관간 과다증식성 세포 장애는 다양한 인간 신질환, 예컨대 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 악성 신경화증, 혈전성 미세혈관병증 증후군, 이식 거부, 및 사구체병증을 포함한다.

[0454] 증식성 요인을 갖는 또 다른 질환은 류마티스 관절염이다. 류마티스 관절염은 일반적으로 자가반응성 T 세포의 활성과 연관되고, 콜라겐 및 IgE에 대해 생산된 자가항체에 의해 유발되는 것으로 생각되는 자가면역 질환으로 간주된다.

[0455] 비정상적 세포 증식성 요인을 포함할 수 있는 다른 장애는 일반적으로 베체트 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 허혈성 심장 질환, 투석후 증후군, 백혈병, 후천성 면역 결핍 증후군, 혈관염, 지질 조직구증, 패혈성 쇼크 및 염증을 포함한다.

[0456] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물은 증식성 상태 예컨대 골수증식성 장애 (MPD), 진성 다혈구혈증 (PV), 본태성 혈소판혈증 (ET), 골수섬유증 동반 골수 화생 (MMM), 만성 골수단핵구성 백혈병 (CMML), 과다호산구성 증후군 (HES), 전신 비만 세포 질환 (SMCD) 등을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 원발성 골수섬유증, 진성 다혈구혈증후 골수섬유증, 본태성 혈소판혈증후 골수섬유증 및 속발성 급성 골수 백혈병의 치료에 유용하다.

[0457] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물은 골수이형성 증후군 (MDS), 예컨대, 비제한적으로: 단일계열 이형성증 동반 불응성 혈구감소증, 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈 (RARS), 고리 철적모구 동반 불응성 빈혈 - 혈소판증가증 (RARS-t), 다계열 이형성증 동반 불응성 혈구감소증 (RCMD) 예컨대 다계열 이형성증 및 고리 철적모구 동반 RCMD (RCMD-RS), 과다 모세포 I (RAEB-I) 및 II (RAEB-II) 동반 불응성 빈혈, 5q- 증후군, 소아기의 불응성 혈구감소증 등을 갖는 숙주,

예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다.

[0458] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이카로스 또는 아이올로스의 하류 단백질의 전사 조절을 변화시킬 수 있는 이카로스 또는 아이올로스의 직접 분해에 의해 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0459] 용어 "신생물" 또는 "암"은 암성 또는 악성 신생물, 즉 세포 증식에 의해, 종종 정상보다 더 신속하게 성장하고 새로운 성장을 개시한 자극이 중지된 후에도 계속 성장하는 비정상 조직의 형성 및 성장을 발생시키는 병리학적 과정을 지칭하는데 사용된다. 악성 신생물은 정상 조직과의 구조적 편성 및 기능적 조정의 부분적 또는 완전한 결여를 나타내고, 대부분 주위 조직을 침습하고, 여러 부위로 전이하고, 적절하게 치료되지 않는 한, 제거 시도 후에 재발하여 환자의 사망을 유발할 가능성이 있다. 본원에 사용된 용어 신생물은 모든 암성 질환 상태를 기재하는데 사용되고, 악성 혈액성, 복수성 및 고형 종양과 연관된 병리학적 과정을 포함하거나 포괄한다. 본 발명의 화합물에 의해 단독으로 또는 적어도 1종의 추가의 항암제와 조합되어 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평-세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 간세포성 암종, 및 신세포 암종, 방광암, 장암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 두부암, 신장암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 및 위암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비-호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 유잉 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 말초 신경상피종, 활막 육종, 신경교종, 성상세포종, 핍지교종, 상의세포종, 교모세포종, 신경모세포종, 신경절신경종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체 세포 종양, 수막종, 수막 육종, 신경섬유종, 및 슈반세포종을 포함한 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름스 종양 및 기형암종을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어 T-계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL 및 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[0460] 개시된 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암은, 예를 들어, 급성 과립구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 선암종, 선육종, 부신암, 부신피질 암종, 항문암, 역형성 성상세포종, 혈관육종, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, B-세포 림프종, 담관암, 방광암, 골암, 골수암, 장암, 뇌암, 뇌간 신경교종, 유방암, 삼중 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2) 음성 유방암, 이중 음성 유방암 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 2개가 음성), 단일 음성 (에스트로겐, 프로게스테론 및 HER-2 중 1개가 음성), 에스트로겐-수용체 양성, HER2-음성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 에스트로겐 수용체 양성 유방암, 전이성 유방암, 관강내 A 유방암, 관강내 B 유방암, Her2-음성 유방암, HER2-양성 또는 음성 유방암, 프로게스테론 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 재발성 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 담관암종, 연골육종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 림프종, 피부 흑색종, 미만성 성상세포종, 관 상피내 암종 (DCIS), 자궁내막암, 상의세포종, 상피양 육종, 식도암, 유잉 육종, 간외 담관암, 안암, 난관암, 섬유육종, 담낭암, 위암, 위장암, 위장 카르시노이드 암, 위장 기질 종양 (GIST), 배세포 종양 다형성 교모세포종 (GBM), 신경교종, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 혈관내피종, 호지킨 림프종, 하인두암, 침윤 관 암종 (IDC), 침윤 소엽성 암종 (ILC), 염증성 유방암 (IBC), 장암, 간내 담관암, 침습/침윤 유방암, 도세포암, 악암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 평활근육종, 연수막 전이, 백혈병, 구순암, 지방육종, 간암, 소엽성 상피내 암종, 저등급 성상세포종, 폐암, 림프절암, 림프종, 남성 유방암, 수질 암종, 수모세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중간엽 연골육종, 중간엽종, 중피종 전이성 유방암, 전이성 흑색종 전이성 편평 경부암, 혼합형 신경교종, 단배엽성 기형종, 구강암 점액성 암종, 점막 흑색종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 비강암, 비인두암, 경부암, 신경모세포종, 신경내분비 종양 (NET), 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암 (NSCLC), 귀리 세포 암, 안구암, 안구 흑색종, 핍지교종, 입암, 구강암, 구인두암, 골원성 육종, 골육종, 난소암, 난소 상피암 난소 배세포 종양, 난소 원발성 복막 암종, 난소 성삭 기질 종양, 파제트병, 췌장암, 유두상 암종, 부비동암, 부갑상선암, 골반암, 음경암, 말초 신경암, 복막암, 인두암, 크롬친화세포종, 모양세포성 성상세포종, 송과체 부위 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체암, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신세포 암종, 신우암, 횡문근육종, 타액선암, 연부 조직 육종, 골 육종, 육종, 부비동암, 피부암, 소세포 폐암 (SCLC), 소장암, 척추암, 척주암, 척수암, 편평 세포 암종, 위암, 활막 육종, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종/흉선 암종, 갑상선암, 설암, 편도암, 이행 세포암, 난관암, 관상 암종, 비진단 암, 요관암, 요도암, 자궁 선암종, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, T-세포 계통 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL), T-세포 계통 림프모구성 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, 전구-B ALL, 전구-B 림프종, 대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 소아 골수단핵구성 백혈병 (JMML), 급성 전골수구성 백혈

병 (AML의 하위유형), 거대 과립 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 만성 백혈병, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종; 점막-연관 림프 조직 림프종 (MALT), 소세포 림프구성 림프종, 종격 대 B 세포 림프종, 결절성 변연부 B 세포 림프종 (NMZL); 비장 변연부 림프종 (SMZL); 혈관내 대 B-세포 림프종; 원발성 삼출 림프종; 또는 림프종성 육아종증; B-세포 전림프구성 백혈병; 미분류성 비장 림프종/백혈병, 비장 미만성 적색 속질 소 B-세포 림프종; 림프형질세포성 림프종; 중쇄 질환, 예를 들어, 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 뮤 중쇄 질환, 형질 세포 골수종, 골의 고립 형질세포종; 골외 형질세포종; 원발성 피부 여포 중심세포 림프종, T 세포/조직구 풍부 대 B-세포 림프종, 만성 염증과 연관된 DLBCL; 고령자의 엡스타인-바르 바이러스 (EBV)+ DLBCL; 원발성 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 원발성 피부 DLBCL, 하지 유형, ALK+ 대 B-세포 림프종, 형질모구성 림프종; HHV8-연관 다중심성 캐슬만병에서 발생하는 대 B-세포 림프종; 미만성 대 B-세포 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종, 또는 미만성 대 B-세포 림프종과 전형적 호지킨 림프종 사이의 중간 특색을 갖는 미분류성 B-세포 림프종을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애는 선양 낭성 암종이다. 특정 실시양태에서, 장애는 NUT 정중선 암종이다.

[0461] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유도체 또는 전구약물은 자가면역 장애를 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 사용될 수 있다. 예는 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM); 애디슨병; 무감마글로불린혈증; 원형 탈모증; 근위축성 측삭 경화증 (또한 루게릭병; 운동 뉴런 질환); 강직성 척추염; 항인지질 증후군; 항신테타제 증후군; 아토피성 알레르기; 아토피성 피부염; 자가면역 재생불량성 빈혈; 자가면역 관절염; 자가면역 심근병증; 자가면역 장병증; 자가면역 과립구감소증; 자가면역 용혈성 빈혈; 자가면역 간염; 자가면역 부갑상선기능저하증; 자가면역 내이 질환; 자가면역 림프증식성 증후군; 자가면역 심근염; 자가면역 췌장염; 자가면역 말초 신경병증; 자가면역 난소 부전; 자가면역 다발내분비 증후군; 자가면역 프로게스테론 피부염; 자가면역 혈소판감소성 자반증; 자가면역 갑상선 장애; 자가면역 두드러기; 자가면역 포도막염; 자가면역 혈관염; 발로병/발로 동심성 경화증; 베체트병; 베르게르병; 비커스타프 뇌염; 블라우 증후군; 수포성 유천포창; 암; 캐슬만병; 복강 질환; 샤가스병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 재발성 다초점성 골수염; 처그-스트라우스 증후군; 반흔성 유천포창; 코간 증후군; 저온 응집소 질환; 보체 성분 2 결핍; 접촉성 피부염; 두개 동맥염; CREST 증후군; 크론병; 쿠싱 증후군; 피부 백혈구파괴성 혈관염; 데고스병; 더컴병; 포진성 피부염; 피부근염; 제1형 당뇨병; 미만성 전신 피부 경화증; 원판상 홍반성 루푸스; 드레슬러 증후군; 약물-유발 루푸스; 습진; 자궁내막증; 골부착부염-관련 관절염; 호산구성 근막염; 호산구성 위장염; 호산구성 폐렴; 후천성 수포성 표피박리증; 결절성 홍반; 태아 적모구증; 본태성 혼합 한랭글로불린혈증; 에반 증후군; 외인성 및 내인성 반응성 기도 질환 (천식); 진행성 골화성 섬유이형성증; 섬유화 폐포염 (또는 특발성 폐 섬유증); 위염; 위장 유천포창; 사구체신염; 굿패스처 증후군; 그레이브스병; 길랑-바레 증후군 (GBS); 하시모토 뇌병증; 하시모토 갑상선염; 용혈성 빈혈; 헤노흐-쉔라인 자반증; 임신성 포진 (임신성 유천포창); 화농성 한선염; 휴즈-스토빈 증후군; 저감마글로불린혈증; 특발성 염증성 탈수초성 질환; 특발성 폐 섬유증; 특발성 혈소판감소성 자반증; IgA 신병증; 면역 사구체신염; 면역 신염; 면역 폐장염; 봉입체 근염; 염증성 장 질환; 간질성 방광염; 소아 특발성 관절염 일명 소아 류마티스 관절염; 가와사키병; 램버트-이튼 근무력 증후군; 백혈구파괴성 혈관염; 편평 태선; 경화성 태선; 선상 IgA 질환 (LAD); 루푸스양 간염 일명 자가면역 간염; 홍반성 루푸스; 마지드 증후군; 현미경적 다발혈관염; 밀러-피셔 증후군; 혼합 결합 조직 질환; 반상경피증; 뮈샤-하버만병 일명 급성 두창양 태선양 비강진; 다발성 경화증; 중증 근무력증; 근염; 메니에르병; 기면증; 시신경척수염 (또한 데빅병); 신경근긴장증; 안구 반흔성 유천포창; 안진전 근간대성경련 증후군; 오드 갑상선염; 회귀성 류마티즘; PANDAS (스트렙토코쿠스와 연관된 소아 자가면역 신경정신 장애); 부신생물성 소뇌 변성; 발작성 야간 혈색소뇨 (PNH); 패리 롬버그 증후군; 주변부 포도막염; 파소네지-터너 증후군; 심상성 천포창; 정맥주위 뇌척수염; 악성 빈혈; POEMS 증후군; 결절성 다발동맥염; 류마티스성 다발근육통; 다발근염; 원발성 담즙성 간경변증; 원발성 경화성 담관염; 진행성 염증성 신경병증; 건선; 건선성 관절염; 순수 적혈구 무형성증; 괴저성 농피증; 라스무센 뇌염; 레이노 현상; 라이터 증후군; 재발성 다발연골염; 하지 불안 증후군; 복막후 섬유증; 류마티스성 열; 류마티스 관절염; 사르코이드증; 정신분열증; 슈미트 증후군; 슈니츨러 증후군; 공막염; 경피증; 경화성 담관염; 혈청병; 쇼그렌 증후군; 척추관절병증; 강직 인간 증후군; 스틸병; 아급성 박테리아 심내막염 (SBE); 스삭 증후군; 스위트 증후군; 시데남 무도병; 교감신경성 안염; 전신 홍반성 루푸스; 다카야스 동맥염; 측두 동맥염 (또한 "거대 세포 동맥염"으로도 공지됨); 혈소판감소증; 톨로사-헌트 증후군; 횡단성 척수염; 궤양성 결장염; 미분화 결합 조직 질환; 미분화 척추관절병증; 두드러기성 혈관염; 혈관염; 백반증; 바이러스성 질환 예컨대 엡스타인 바르 바이러스 (EBV), B형 간염, C형 간염, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스 (VZV) 및 인간 유두종 바이러스 (HPV); 또는 베게너 육아종증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서,

자가면역 질환은 천식, 식품 알레르기, 아토피성 피부염, 만성 통증, 및 비염으로부터의 것을 포함한 알레르기성 상태이다.

[0462] 피부 접촉성 과민증 및 천식은 유의한 이환율과 연관될 수 있는 면역 반응의 단지 2가지 예이다. 다른 것은 아토피성 피부염, 습진, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염, 및 약물 발진을 포함한다. 이들 상태는 하기 증상 또는 징후 중 어느 하나 이상을 유발할 수 있다: 가려움증, 종창, 발적, 물집, 딱지, 궤양화, 통증, 낙설, 갈라짐, 탈모, 반흔형성, 또는 피부, 눈, 또는 점막을 수반하는 유체의 삼출.

[0463] 일반적으로 아토피성 피부염 및 습진에서, 피부 내로의 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤 (특히 단핵 세포, 림프구, 호중구 및 호산구의 침윤)은 중요하게는 이들 질환의 발병기전에 기여한다. 만성 습진은 또한 표피의 유의한 과다증식과 연관된다. 면역학적으로 매개된 백혈구 침윤은 또한 피부 이외의 부위에서, 예컨대 천식 시 기도에서 및 건성 각결막염 시 눈의 눈물샘에서 발생한다.

[0464] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 변형체, 또는 전구약물은 피부 장애 예컨대 건선 (예를 들어, 심상성 건선), 아토피성 피부염, 피부 발진, 피부 자극, 피부 감작 (예를 들어, 접촉성 피부염 또는 알레르기성 접촉성 피부염)을 갖는 숙주, 예를 들어 인간을 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 제약을 포함하는 특정 물질은 국소 적용 시 피부 감작을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 피부 장애는 관련 기술분야에 공지된 화합물을 본원에 개시된 화합물과 조합하여 국소 투여에 의해 치료된다. 하나의 비제한적 실시양태에서 본 발명의 화합물은 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 습진성 피부염, 건선, 쇼그렌 증후군에 속발성인 건성 각결막염을 포함한 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 절지동물 교상 반응으로 인한 알레르기 반응, 크론병, 아프타성 궤양, 홍채염, 결막염, 각결막염, 궤양성 결장염, 천식, 알레르기성 천식, 피부 홍반성 루푸스, 경피증, 질염, 직장염, 및 약물 발진을 치료하는데 국소 작용제로서 사용된다.

[0465] 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 병태는, 예를 들어 천식, 자가면역 질환 예컨대 다발성 경화증, 다양한 암, 섬모병증, 구개열, 당뇨병, 심장 질환, 고혈압, 염증성 장 질환, 정신 지체, 기분 장애, 비만, 굴절 이상, 불임, 안젤만 증후군, 카나반병, 복강 질환, 샤르코-마리-투스병, 낭성 섬유증, 뒤시엔느 근육 이영양증, 혈색소증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경섬유종증, 페닐케톤뇨, 다낭성 신장 질환 1 (PKD1) 또는 2 (PKD2) 프라더-윌리 증후군, 겸상 적혈구 질환, 테이-삭스병, 터너 증후군을 포함한다.

[0466] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 추가의 질환 상태 또는 병태는 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (루게릭병), 신경성 식욕부진, 불안 장애, 아테롬성동맥경화증, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 자폐증, 양극성 장애, 만성 피로 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 크론병, 관상동맥 심장 질환, 치매, 우울증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 간질, 길랑-바레 증후군, 과민성 장 증후군, 루푸스, 대사 증후군, 다발성 경화증, 심근경색, 비만, 강박 장애, 공황 장애, 파킨슨병, 건선, 류마티스 관절염, 사르코이드증, 정신분열증, 졸중, 폐쇄성 혈전혈관염, 투렛 증후군, 혈관염을 포함한다.

[0467] 본 발명에 따른 화합물에 의해 치료될 수 있는 또 다른 추가의 질환 상태 또는 병태는 특히 무세룰로플라스민혈증, 제II형 연골무발생증, 연골무형성증, 뾰족머리증, 제2형 고셔병, 급성 간헐성 포르피린증, 카나반병, 선종성 결장 폴립증, ALA 데히드라타제 결핍, 아데닐로숙시네이트 리아제 결핍, 부신생식기 증후군, 부신백질이영양증, ALA-D 포르피린증, ALA 데히드라타제 결핍, 알캅톤뇨증, 알렉산더병, 알캅톤뇨 조직흑갈색증, 알파 1-항트립신 결핍, 알파-1 프로테이나제 억제제, 기종, 근위축성 측삭 경화증 알스트롬 증후군, 알렉산더병, 불완전 사기질형성증 , ALA 데히드라타제 결핍, 앤더슨-파브리병, 안드로겐 불감성 증후군, 빈혈성 미만성구간혈관각화종, 망막 혈관종증 (폰 히펠-린다우병) 에이퍼트 증후군, 거미가락증 (마르팡 증후군), 스티클러 증후군, 선천적 다발성 관절이완증 (엘러스-단로스 증후군#관절연화증 유형) 모세혈관확장성 운동실조, 레트 증후군, 원발성 폐고혈압, 샌드호프병, 제II형 신경섬유종증, 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군, 지중해열, 가족성, 벤자민 증후군, 베타-지중해빈혈, 양측 청신경섬유종증 (제II형 신경섬유종증 유형), 인자 V 라이덴 혈전성향증, 블로흐-슐츠베르거 증후군 (색소실조증), 블룸 증후군, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 본네비-울리히 증후군 (터너 증후군), 브르네빌병 (결절성 경화증), 프리온 질환, 버트-호그-두베 증후군, 취약성 골질환 (골형성 부전증), 넓은 엄지손가락-엄지발가락 증후군 (루빈스타인-테이비 증후군), 청동색화 당뇨병/청동색화 간경변증 (혈색소증), 연수척수성 근육 이영양증 (케네디병), 버거-그루츠 증후군 (지단백질 리파제 결핍), CGD 만성 육아종성 장애, 굴지 이형성증, 비오티니다제 결핍, 심근병증 (누난 증후군), 묘성증후군, CAVD (선천성

정관 결손증), 케일러 심장안면 증후군 (CBAVD), CEP (선천성 적혈구생성 포르피린증), 낭성 섬유증, 선천성 갑상선기능저하증, 연골이영양증 증후군 (연골무형성증), 귀척추거대골단 이형성증, 레쉬-니한 증후군, 갈락토스혈증, 엘러스-단로스 증후군, 치사성 이형성증, 코핀-로우리 증후군, 코케인 증후군, (가족성 선종성 폴립증), 선천성 적혈구생성 포르피린증, 선천성 심장 질환, 메트헤모글로빈혈증/선천성 메트헤모글로빈혈증, 연골무형성증, X-연관 철적혈모구성 빈혈, 결합 조직 질환, 뿔줄기 기형 안면 증후군, 쿨리 빈혈 (베타-지중해빈혈), 구리 축적 질환 (윌슨병), 구리 수송 질환 (멘케스병), 유전성 코프로포르피린증 , 코우덴 증후군, 두개 관절기형 (크루존 증후군), 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 질환), 코케인 증후군, 코우덴 증후군, 쿠르슈만-바텐-스타이너트 증후군 (근긴장성 이영양증), 베어-스티븐슨 뇌회상 피부 증후군, 원발성 고옥살산뇨증, 척추골단골간단 이형성증 (스트루드윅 유형), 근육 이영양증, 뒤시엔느 및 베커 유형 (DBMD), 어셔 증후군, 데 그로우키 증후군 및 데제린-소타스 증후군을 포함한 변성 신경 질환, 발달 장애, 원위 척수성 근육 위축, 유형 V, 안드로겐 불감성 증후군, 미만성 글로보이드 신체 경화증 (크라베병), 디 조지 증후군, 디히드로테스토스테론 수용체 결핍, 안드로겐 불감성 증후군, 다운 증후군, 왜소증, 적혈구생성 프로토포르피린증 에리트로이드 5-아미노레불리네이트 신테타제 결핍, 적혈구생성 포르피린증, 적혈구생성 프로토포르피린증 , 적혈구생성 유로포르피린증, 프리드라이히 운동실조-가족성 발작성 다발장막염, 만발성 피부 포르피린증, 가족성 감압성 신경병증, 원발성 폐고혈압 (PPH), 췌장의 섬유낭성 질환, 유약 X 증후군, 갈락토스혈증, 유전적 뇌 장애, 거대 세포 간염 (신생아 혈색소증), 그론블라드-스트란드베르크 증후군 (탄성섬유 가성황색종), 귄터병 (선천성 적혈구생성 포르피린증), 혈색소증, 할그렌 증후군, 겸상 적혈구성 빈혈, 혈우병, 간적혈구조혈 포르피린증 (HEP), 히펠-린다우병 (폰 히펠-린다우병), 헌팅톤병, 허친슨 길포드 조로 증후군 (조로증), 고안드로겐증, 저연골형성증, 저색소성 빈혈, X-연관 중증 복합 면역결핍을 포함한 면역계 장애, 인슬리-애슬리 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 주버트 증후군, 레쉬-니한 증후군, 잭슨-바이스 증후군, 신장 질환, 예컨대 고옥살산뇨증, 클라인펠터 증후군, 니스트 이형성증, 소와 열공성, 랑거-살디노 연골무발생증, 모세혈관확장성 운동실조, 린치 증후군, 리실-히드록실라제 결핍, 마차도-요셉병, 대사 장애, 예컨대 니스트 이형성증, 마르팡 증후군, 운동 장애, 모와트-윌슨 증후군, 낭성 섬유증, 뮌케 증후군, 다중 신경섬유종증, 난스-인슬리 증후군, 난스-스위니 연골이형성증, 니만-픽병, 노악 증후군 (파이퍼 증후군), 오슬러-웨버-랑뒤병, 포이츠-예거스 증후군, 다낭성 신장 질환, 다골성 섬유성 이형성증 (맥쿤-올브라이트 증후군), 포이츠-예거스 증후군, 프라더-랩하트-윌리 증후군, 혈색소증, 원발성 고요산혈증 증후군 (레쉬-니한 증후군), 원발성 폐고혈압, 원발성 노인 퇴행성 치매, 프리온 질환, 조로증 (허친슨 길포드 조로증 증후군), 진행성 무도병, 만성 유전성 (헌팅톤) (헌팅톤병), 진행성 근육 위축, 척수성 근육 위축, 프로피온산혈증, 프로토포르피린증 , 근위 근긴장성 이영양증, 폐동맥 고혈압, PXE (탄성섬유 가성황색종), Rb (망막모세포종), 레클링하우젠병 (제I형 신경섬유종증), 재발성 다발장막염, 망막 장애, 망막모세포종, 레트 증후군, RFALS 유형 3, 리커 증후군, 릴리-데이 증후군, 루시-레비 증후군, 발달 지체 및 흑색 극세포증 동반 중증 연골무형성증 (SADDAN), 리-프라우메니 증후군, 육종, 유방, 백혈병, 및 부신 (SBLA) 증후군, 결절 경화증 (결절성 경화증), SDAT, SED 선천성 (선천성 척추골단 이형성증), SED 스트루드윅 (척추골단골간단 이형성증, 스트루드윅 유형), SEDc (선천성 척추골단 이형성증) SEMD, 스트루드윅 유형 (척추골단골간단 이형성증, 스트루드윅 유형), 쉬프린첸 증후군, 피부 색소침착 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 사우스-아프리카 유전적 포르피린증 (혼합 포르피린증), 영아-발병 상행 유전성 경직성 마비, 언어 및 의사소통 장애, 스핑고지질증, 테이-삭스병, 척수소뇌성 운동실조, 스티클러 증후군, 졸중, 안드로겐 불감성 증후군, 테트라히드로비오프테린 결핍, 베타-지중해빈혈, 갑상선 질환, 순대양 신경병증 (압박 마비 유전성 신경병증), 트리처 콜린스 증후군, 삼중 X 증후군 (트리플 X 증후군), 21번 삼염색체증 (다운 증후군), X번 삼염색체증, VHL 증후군 (폰 히펠-린다우병), 시각 장애 및 실명 (알스트롬 증후군), 브롤릭병, 바르덴부르크 증후군, 바르부르크 쇼 플레델리우스 증후군, 볼프-히르쉬혼 증후군, 볼프 주기성 질환, 바이센바허-즈위뮐러 증후군 및 색소성 건피증을 포함한다.

[0468] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료하기 위한 치료가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종의 치료에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물이며, 여기서 치료는 환자에게 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0469] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 진행을 관리하기 위한 치료가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종의 진행을 관리하기 위한 치료에 사용하기 위한, 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물이며, 여기서 치료는 환자에게 화합물을 투여하는

것을 포함한다.

[0470] 또한, 이전에 치료받지 않은 환자에 더하여, 다발성 골수종에 대해 이전에 치료받았지만 표준 요법에 대해 비-반응성인 환자에 대한 치료가 제공된다. 수술을 받지 않은 환자에 더하여, 다발성 골수종을 치료하기 위한 시도로 수술을 받았던 환자에 대한 추가의 치료가 제공된다. 또한, 이식 요법을 받지 않은 환자에 더하여, 이전에 이식 요법을 받았던 환자에 대한 치료가 제공된다.

[0471] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 야생형 암이며, 여기서 용어 "야생형"은 이전의 유효 치료에 대해 저항성이 발생하지 않은 암 (즉, 재발성 암) 및 임의의 저항성 부여 돌연변이를 갖지 않는 암 (즉, 불응성 암)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 암이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 암이다.

[0472] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 재발성, 불응성, 또는 저항성인 다발성 골수종 또는 비-호지킨 림프종의 치료 또는 관리에서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장애는 1차, 2차, 3차, 4차 또는 5차 재발된 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 최소 잔류 질환 (MRD)을 감소, 유지, 또는 제거하는데 사용될 수 있다.

[0473] 본원에 기재된 화합물로 치료될 수 있는 다발성 골수종의 유형은 의미 불명의 모노클로날 감마글로불린병증 (MGUS); 저위험, 중간 위험 또는 고위험 다발성 골수종; 저위험, 중간 위험 또는 고위험 새로 진단된 다발성 골수종을 포함한 새로 진단된 다발성 골수종; 이식 적격 및 이식 부적격 다발성 골수종; 무증상 (무통성) 다발성 골수종 (저위험, 중간 위험 또는 고위험 무증상 다발성 골수종 포함); 활성 다발성 골수종; 고립 형질세포종; 형질 세포 백혈병; 중추 신경계 다발성 골수종; 경쇄 골수종; 비-분비성 골수종; 이뮤노글로불린 D 골수종; 및 이뮤노글로불린 E 골수종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0474] 특정 실시양태에서, 환자에게 유도 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0475] 특정 실시양태에서, 환자에게 강화 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0476] 특정 실시양태에서, 환자에게 유지 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 치료 또는 관리하기 위한 방법이 제공된다.

[0477] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 형질 세포 백혈병이다.

[0478] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 고위험 다발성 골수종이다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 재발성 또는 불응성이다. 특정 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 제1 치료의 12개월 내에 재발하였다. 또 다른 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 유전자 이상, 예를 들어 del(17/17p) 및 t(14;16)(q32;q32) 중 1종 이상을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 고위험 다발성 골수종은 1, 2 또는 3회의 이전 치료에 대해 재발성 또는 불응성이다.

[0479] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 이식 부적격의 새로 진단된 다발성 골수종이다.

[0480] 일부 실시양태에서, 다발성 골수종은 초기 치료 후에 조기 진행 (예를 들어 12개월 미만)을 보인다. 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 자가 줄기 세포 이식 후에 조기 진행 (예를 들어 12개월 미만)을 보인다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 레날리도미드에 대해 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 포말리도미드에 대해 불응성이다. 일부 이러한 실시양태에서, 다발성 골수종은 (예를 들어, 분자 특징화에 의해) 포말리도미드에 대해 불응성인 것으로 예측된다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 3회 이상의 치료에 대해 재발성 또는 불응성이고, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 오프로조밉, 또는 마리조밉) 및 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)에 노출되거나, 또는 프로테아솜 억제제 및 면역조절 화합물에 대해 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 예를 들어 CD38 모노클로날 항체 (CD38 mAb, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사툭

시맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 또는 마리조밉), 및 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)을 포함한 3종 이상의 선행 요법에 대해 재발성 또는 불응성이거나, 또는 프로테아솜 억제제 또는 면역조정 화합물 및 CD38 mAb에 대해 이중 불응성이다. 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종은 삼중 불응성이고, 예를 들어, 다발성 골수종은 본원에 기재된 바와 같이 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 오프로조밉 또는 마리조밉), 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드), 및 1종의 다른 활성제에 대해 불응성이다.

[0481] 특정 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신장 기능 장애 또는 그의 증상을 갖는 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0482] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 노쇠 환자에서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공되며, 여기서 노쇠 환자는 유도 요법에 대한 부적격성 또는 덱사메타손 치료에 대한 불내성을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 노쇠 환자는 고령자, 예를 들어 65세 초과이다.

[0483] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 4차 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0484] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된, 이식-부적격 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0485] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 또 다른 요법 또는 이식 후 유지 요법으로서 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 새로 진단된, 이식-부적격 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0486] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 1, 2, 또는 3종의 이전 치료에 대해 재발성 또는 불응성인 고위험 다발성 골수종을 관리하기 위한 치료가 제공된다.

[0487] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 비-호지킨 림프종이다.

[0488] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 다발성 골수종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 다발성 골수종이다.

[0489] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 말초 T-세포 림프종이다.

[0490] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PTCL-NOS (즉, 달리 명시되지 않은 PTCL)의 치료를 위해 투여된다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 명시된 하위유형을 갖는 PTCL, 예를 들어 역형성 대세포 림프종 (ALCL), 혈관면역모세포성 T-세포 림프종 (AITL), 장병증-유형 T-세포 림프종, 또는 결절외 자연 킬러 (NK) 세포/T-세포 림프종의 치료를 위해 투여된다.

[0491] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK

$^{+}$)이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{+})이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{+})이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{+})이다.

[0492] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{-})이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{-})이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{-})이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{-})이다.

[0493] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 혈관면역모세포성 T-세포 림프종이다.

[0494] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 역형성 대세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 역형성 대세포 림프종이다.

[0495] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 외투 세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 외투 세포 림프종이다.

[0496] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 여포성 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 여포성 림프종이다.

[0497] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 여포성 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 여포성 T-세포 림프종이다.

[0498] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 말초 T-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 말초 T-세포 림프종이다.

[0499] 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및/또는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 의해 치료되는 장애는 재발성 및 불응성 미만성 대 B-세포 림프종이다.

[0500] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 여포성 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 혈관면역모세포성 T-세포 림프종을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{-})을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 전신 역형성 대세포 림프종 (ALK^{+})을 치료하기 위한 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여된다.

[0501] 본원에 기재된 화합물로 치료될 수 있는 비-호지킨 림프종의 추가의 예는 더블 히트 림프종, 트리플 히트 림프종, MALT의 결절외 변연부 B-세포 림프종, 결절외 NK/T-세포 림프종, 및 골수계 림프종을 포함한다.

[0502] 약역학적 용량 변형 및 바이오마커

[0503] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 세레블론-매개 장애를 갖는 환자를 치료하기 위해 유효량으로 투여되며, 환자에게 유효량의 화합물을 투여하고, IRF-1, 카스파제-1, 카스파제-3, 카스파제-7, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, MYC, IL-2, T-세포 활성화 및/또는 증식, BCMA, M-단백질, PARP, BIM, 서바이빈, IKZF1, IKZF3, ZFP91, WIZ, 및/또는 IFN-γ 또는 그의 조합으로부터 선택된 바이오마커의 농도를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0504] 특정 실시양태에서, IRF-1 및/또는 카스파제 3의 농도는 환자를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 경우 증가한다. 증가의 크기는 본원에 기재된 화합물의 용량이 증가, 감소, 또는 동일하게 유지되어야 하는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, IRF-1 및/또는 카스파제 3의 농도가 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배 미만으로 증가하는 경우에, 의사는 림프종에 대해 치료될 환자에게 투여되는 화합물 1의 용량을 증가시킬 수 있다.

[0505] 특정 실시양태에서, 시클린 D 및/또는 E2F1의 농도는 환자를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 경우 감소한다. 감소의 크기는 본원에 기재된 화합물의 용량이 증가, 감소, 또는 동일하게 유지되어야 하는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시클린 D 및 E2F1의 농도가 1.25, 1.5, 1.75, 또는 2-배 미만으로 감소하는 경우에, 의사는 림프종에 대해 치료될 환자에게 투여되는 화합물 1의 용량을 증가시킬 수 있다.

[0506] 특정 실시양태에서, 시클린 D, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, 및/또는 MYC의 농도는 환자를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 경우 감소한다. 특정 실시양태에서, 환자는 림프종을 갖는다. 감소의 크기는 본원에 기재된 화합물의 용량이 증가, 감소, 또는 동일하게 유지되어야 하는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0507] 특정 실시양태에서, IL-2 및/또는 IFN-γ의 농도는 환자를 본원에 기재된 화합물로 치료하는 경우 증가한다. 특정 실시양태에서, 환자는 골수종을 갖는다. 증가의 크기는 본원에 기재된 화합물의 용량이 증가, 감소, 또는 동일하게 유지되어야 하는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0508] 특정 실시양태에서, 바이오마커의 농도는 유효 용량의 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1의 전달 시 약 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8배 증가한다. 예를 들어, 도 51에 제시된 바와 같이, 카스파제-3 및 카스파제-7의 활성 수준은 화합물 1의 처리 시 800% 초과로 증가된다. 특정 실시양태에서 카스파제 3/7 활성의 수준이 검정되고, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-배 미만이면, 화합물 1의 용량이 증가된다.

[0509] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 STAT3이다.

[0510] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 Ki67이다.

[0511] 특정 실시양태에서, 바이오마커의 농도는 유효 용량의 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1의 전달 시 약 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8-배 감소한다.

[0512] 특정 실시양태에서, 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 및 화합물 13으로부터 선택된 화합물로 치료되는 환자는 바이오마커의 농도에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 화합물 1로 치료되는 환자는 바이오마커의 농도에 기초하여 선택될 수 있다.

[0513] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IKZF1, IKZF3, MYC, il2, INFy, TNFa, sFLC, 및 sBCMA로부터 선택된다.

[0514] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 IRF-1, 카스파제-3, 시클린 D1, E2F1, ZFP91, SALL4, IRF-4, BLIMP1, MYC, IL-2, 및/또는 IFN-γ로부터 선택된다.

[0515] 특정 실시양태에서 바이오마커는 종양 면역 마커 (예를 들어, 시토카인, 종양 침윤 림프구, T-세포 활성화 및/또는 증식, 및 B-세포 마커, 예컨대 BCMA 또는 M-단백질, 또는 그의 조합)이다.

[0516] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아폽토시스 마커 (예를 들어, 전체 및/또는 절단된 카스파제-1, 카스파제-3, 카스파제-7, PARP, BIM, 또는 서바이빈, 또는 그의 조합)이다.

[0517] 특정 실시양태에서, 바이오마커는 아연 핑거 단백질 (예를 들어, IKZF1, IKZF3, ZFP91, WIZ, 또는 SALL4, 또는 그의 조합)이다.

[0518] 치료 이점

[0519] 본 발명의 한 측면에서, 본원에 기재된 치료는 현재 승인된 암의 치료, 예를 들어 다발성 골수종 또는 비-호지킨 림프종의 치료에 비해 1가지 이상의 이점을 갖는다. 예를 들어, 본원에 기재된 치료를 사용하여 투여되는 것과 같은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염은 현재 승인된 치료, 예를 들어 탈리도미드, 포말리도미드

또는 레날리도미드보다 하기 기재된 1종 이상의 수단에서 더 우수한 결과를 갖는다 (실시예 9 12 13 15-19, 26-31, 및 35 참조, 이는 다발성 골수종 및 비-호지킨 림프종 모델에서 화합물 1의 우수한 효능을 입증함).

[0520] 특정 실시양태에서, 현재 공지된 치료에 비해 화합물 1에 의해 제공되는 이점은 저항성이 발생하는 성향의 감소이다. 예를 들어, 포말리도미드를 사용한 치료에 대해 저항성이 발생한 마우스는 화합물 1을 사용한 치료에 대해 여전히 신속하게 반응하였다 (도 40 참조). 추가적으로, 종양이 재성장하기에 충분히 긴 기간 동안 마우스로부터 치료를 철회하고 화합물 1로 재챌린지한 경우에, 종양은 여전히 크기가 신속하게 감소하였다 (도 33 참조).

[0521] 다른 실시양태에서, 현재 승인된 요법에 비해 이점은 불응성 종양을 치료하는 능력이다. 예를 들어, 마우스에서 30 μg/kg만큼 낮은 화합물 1의 용량은 3,000 μg/kg 투여에 대해 비반응성이었던 NCI-H929 종양의 치료에 효과적이었다 (도 33 참조). 추가적으로, 세포주의 패널에 걸쳐 화합물 1은 포말리도미드보다 일관되게 2-3배 더 강력하였고, 심지어 포말리도미드에 대해 불응성인 세포에 대해서도 효능을 입증하였다 (도 32 참조). 이러한 효과는 또한 바이오마커 농도, 예컨대 카스파제 3을 트래킹함으로써 입증된다 (도 31 참조).

[0522] 다른 실시양태에서, 현재 승인된 요법에 비해 이점은 IKZF1 및 IKZF3의 보다 신속한 분해 및 이에 따른 암의 보다 신속한 치료이다. 예를 들어, 동일한 농도로 투여 시 포말리도미드가 2시간 내에 분해하는 것보다 화합물 1은 1시간 내에 더 많은 IKZF1을 분해한다 (도 29 참조).

[0523] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 환자에서 다발성 골수종에 대한 국제 균일 반응 기준 (IURC) (문헌 [Durie B. G. M; et al., "International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006, 10(10):1-7]에 기재됨)에 의해 평가된 바와 같은 치료 반응을 유도하기 위한 치료가 제공된다.

[0524] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 환자에서 다발성 골수종에 대한 IURC에 의해 평가된 바와 같은 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 또는 매우 우수한 부분 반응을 달성하기 위한 치료가 제공된다.

[0525] 또 다른 실시양태에서, 다발성 골수종을 갖는 환자에게 임의로 조성물을 형성하기 위한 제약상 허용되는 담체 중의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 동위원소 유사체, 또는 전구약물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종을 갖는 환자에서 전체 생존, 무진행 생존, 무사건 생존, 진행까지의 시간, 또는 무질환 생존의 증가를 달성하기 위한 치료가 제공된다 (동물 모델에서 전체 생존의 용량 의존성 증가를 입증하는 실시예 21 및 22 참조).

[0526] 화합물 1의 이점은 추가의 생물활성제를 조합 요법으로 투여하는 것에 의해 추가로 증진될 수 있다. 예를 들어, 마우스 연구에서 매주 덱사메타손을 포함하는 치료 요법으로 화합물 1을 투여한 경우, 이는 동일한 용량의 화합물 1 또는 덱사메타손 단독보다 훨씬 더 효과적이었다 (도 41 참조).

[0527] 현저한 돌연변이를 갖는 IKZF1/IKZF3 매개된 암의 치료

[0528] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 돌연변이를 갖는 단백질에 의해 매개되는 암, 예를 들어 1개 이상의 돌연변이를 갖는 단백질에 의해 매개되는 다발성 골수종을 치료하기 위한 유효량으로 투여된다.

[0529] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 유전자 이상, 예를 들어 비제한적으로 시클린 D 전위 (예를 들어, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); 또는 t(6;20)); MMSET 전위 (예를 들어, t(4;14)(p16;q32); MAF 전위 (예를 들어, t(14;16)(q32;a32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); 또는 t(14;20)(q32;q11)); 또는 다른 염색체 인자 (예를 들어, 17p13 또는 염색체 13의 결실; del(17/17p), 비과다이배수성, 및 획득 (1q))를 특징으로 하는 다발성 골수종의 치료 또는 관리에서 유효량으로 투여될 수 있다.

[0530] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53 돌연변이를 갖는다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 Q331 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R273H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 K132N 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R337L 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 W146 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 S261T 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E286 돌연변이이다. 특정 실시양태에서,

p53 돌연변이는 E286K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 R175H 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 E258K 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161 돌연변이이다. 특정 실시양태에서, p53 돌연변이는 A161T 돌연변이이다.

[0531] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53의 동형접합 결실을 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53을 갖는다.

[0532] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 1종 이상의 종양원성 구동자의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 종양원성 구동자는 C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, 시클린 D1, 및 시클린 D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 FGFR3 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 C-MAF, FGFR3, 및 MMset의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 MAFB 및 시클린 D1의 활성화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 시클린 D의 활성화를 나타낸다.

[0533] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 1개 이상의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4; 14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(4;14) 및 t(14;16)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(11;14)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(6;20) 및 t(20;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;16) 및 t(16;22)이다. 특정 실시양태에서, 염색체 전위는 t(14;20) 및 t(11;14)이다.

[0534] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 Q331 p53 돌연변이, C-MAF의 활성화, 및 t(14; 16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, C-MAF의 활성화, 및 t(14; 16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 K132N p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(14;20)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, FGFR3, MMset, 및 C-MAF의 활성화, 및 t(4;14) 및 t(14;16)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 p53의 동형접합 결실, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R337L p53 돌연변이, 시클린 D1의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 W146 p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 S261T p53 돌연변이, MAFB의 활성화, 및 t(6;20) 및 t(20;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E286K p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 R175H p53 돌연변이, FGFR3 및 MMset의 활성화, 및 t(4; 14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 E258K p53 돌연변이, C-MAF의 활성화, 및 t(14;16) 및 t(16;22)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 야생형 p53, MAFB 및 시클린 D1의 활성화, 및 t(14;20) 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다. 특정 실시양태에서, 다발성 골수종은 A161T p53 돌연변이, 시클린 D의 활성화, 및 t(11;14)에서의 염색체 전위를 갖는다.

[0535] 환자 선택

[0536] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 IMiD, 예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 또는 포말리도미드로의 선행 치료를 받았다.

[0537] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 CD20 항체, 예를 들어 리툭시맙, 오크렐리주맙, 오비누투주맙, 오파투무맙, 이브리투모맙, 토시투모맙, 또는 우블리툭시맙으로의 선행 치료를 받았다.

[0538] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 CD38 항체, 예를 들어 다라투무맙 또는 이사툭시맙으로의 선행 치료를 받았다.

[0539] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 CD30 항체, 예를 들어 브렌툭시맙으로의 선행 치료를 받았다.

[0540] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 BTK 억제제, 예를 들어 이브루티닙, 아칼라브루티닙, 또는 자누브루티닙으로의 선행 치료를 받았다.

[0541] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 알킬화제, 예를 들어 시클로포스파미드, 멜팔란, 멜팔란 플루펜아미드, 또는 벤다무스틴으로의 선행 치료를 받았다.

[0542] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 프로테아솜 억제제, 예를 들어 보르테조밉, 카르필조밉, 또는 익사조밉으로의 선행 치료를 받았다.

[0543] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 글루코코르티코이드, 예를 들어 덱사메타손, 프레디니손, 또는 메틸프레드니솔론으로의 선행 치료를 받았다.

[0544] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 골-변형제, 예를 들어 데노수맙, 졸레드론산, 또는 파미드로네이트로의 선행 치료를 받았다.

[0545] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 HDAC 억제제, 예를 들어 파노비노스타트로의 선행 치료를 받았다.

[0546] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물로 치료되는 환자는 핵 유출 억제제, 예를 들어 셀리넥소르로의 선행 치료를 받았다.

[0547] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종에 대해 치료되는 환자는 적어도 1, 2, 3, 또는 4회의 선행 항골수종 또는 림프종 요법, 예를 들어 레날리도미드, 포말리도미드, 프로테아솜 억제제, 글루코코르티코이드, 또는 항-CD38 항체를 받았다. 예를 들어, 환자는 레날리도미드, 포말리도미드, 프로테아솜 억제제, 글루코코르티코이드, 또는 항-CD38 항체의 적어도 2회의 연속 주기를 포함하는 적어도 3회의 선행 항골수종 요법을 받았다.

[0548] 특정 실시양태에서, 다발성 골수종에 대해 치료되는 환자는 혈청 단백질 전기영동 (sPEP)에 의한 ≥ 약 0.5g/dL의 M-단백질 수준, 소변 단백질 전기영동 (uPEP)에 의한 ≥200mg/24-시간 소변 수집, 측정가능한 혈청 또는 소변 M-단백질이 없는 대상체에서의 >100 mg/L 수반 경쇄의 혈청 유리 경쇄 (FLC) 수준 및 비정상적 카파/람다 (κ/λ) 비, 및/또는 ≥ 0.50g/dL의 혈청 IgA 수준을 갖는다.

[0549] 특정 실시양태에서, 치료되는 환자는 말초 t-세포 림프종을 갖고, 적어도 1종의 선행 알킬화제-기반 화학요법 치료를 받았다.

[0550] 특정 실시양태에서, 치료되는 환자는 역형성 대세포 림프종 (ALCL)을 갖고, 적어도 1종의 선행 알킬화제-기반 화학요법 치료를 받았고, 또한 CD30 항체 요법을 받았다.

[0551] 특정 실시양태에서, 치료되는 환자는 외투 세포 림프종을 갖고, CD20 항체 및 알킬화제 화학요법 차수를 포함하는 적어도 2차의 선행 요법, 및 브루톤 티로신 키나제 억제제를 받았다.

[0552] 특정 실시양태에서, 치료되는 환자는 여포성 림프종을 갖고, CD20 항체 및 알킬화제 화학요법 차수를 포함하는 적어도 2차의 선행 요법을 받았다.

[0553] 특정 실시양태에서, 치료되는 환자는 미만성 대 B-세포 림프종을 갖고, CD20 항체 요법을 포함하는 적어도 2차의 선행 요법을 받았고, 선행 자가 골수 이식을 받았다 (또는 골수 이식에 부적격임).

[0554] 특정 실시양태에서, 비-호지킨 림프종에 대해 치료되는 환자는 PET-CT에 의해 적어도 2차원으로 측정될 수 있는 병변, 예를 들어 최장 직경이 적어도 약 15 mm의 최소 측정치를 갖는 병변을 갖는다.

[0555] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 1종에 의해 치료될 환자는 투여 전에 다발성 골수종 요법으로 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 1종에 의해 치료될 환자는 투여 전에 다발성 골수종 요법에 의해 치료받았다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 1종에 의해 치료될 환자는 다발성 골수종 요법에 대해 약물 저항성이 발생하였다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 중 1종에 의해 치료될 환자는 1, 2, 또는 3종의 다발성 골수종 요법에 대해 저항성이 발생하였으며, 여기서 요법은 CD38 항체 (CD38 mAB, 예를 들어, 다라투무맙 또는 이사툭시맙), 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 또는 마리조밉), 및 면역조정 화합물 (예를 들어 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이베르도미드, 또는 아바도미드)로부터 선택된다.

[0556] 본원에 기재된 화합물은 환자의 연령에 상관없이 환자를 치료하기 위한 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 18세 이상이다. 다른 실시양태에서, 환자는 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 또는 70

세 초과이다. 다른 실시양태에서, 환자는 65세 미만이다. 다른 실시양태에서, 환자는 65세 초과이다. 특정 실시양태에서, 환자는 고령 다발성 골수종 환자, 예컨대 65세 초과의 환자이다. 특정 실시양태에서, 환자는 고령 다발성 골수종 환자, 예컨대 75세 초과의 환자이다.

[0557] V. 조합 요법

[0558] 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것은 본원에 기재된 바와 같은 장애를 갖는 숙주, 예컨대 인간을 치료하기 위해 유효량으로 단독으로 또는 조합되어 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 추가의 생물활성제와 함께 투여된다.

[0559] 용어 "생물활성제"는 요법의 목적하는 결과를 달성하기 위해 본 발명의 화합물과 조합되어 또는 교대로 투여될 수 있는, 본 발명에 따른 화합물 이외의 작용제를 기재하는데 사용된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 생물활성제는 이들이 중첩 기간 동안 생체내 활성인, 예를 들어 기간 중첩 Cmax, Tmax, AUC 또는 또 다른 약동학적 파라미터를 갖는 방식으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 생물활성제는 중첩 약동학적 파라미터를 갖지 않지만, 하나가 다른 것의 치료 효능에 치료 영향을 미치는 것을 필요로 하는 숙주에게 투여된다.

[0560] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물이 또 다른 것과 조합되어 투여되는 경우에, 이러한 조합물은 동시에 또는 상이한 시간에 하나의 투여 형태 또는 다중 투여 형태로서 존재할 수 있다. 추가적으로, 조합되어 투여되는 화합물은 상이한 투여 스케줄로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1과 덱사메타손의 조합물은 화합물 1이 28일 치료 주기의 연속 21일 동안 1일 1회 투여되고, 덱사메타손이 치료 주기 동안 1주 1회 투여되는 치료 요법을 포함한다.

[0561] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0562] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0563] 특정 실시양태에서, 화합물 3은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0564] 특정 실시양태에서, 화합물 4는 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0565] 특정 실시양태에서, 화합물 5는 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0566] 특정 실시양태에서, 화합물 6은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0567] 특정 실시양태에서, 화합물 7은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0568] 특정 실시양태에서, 화합물 8은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0569] 특정 실시양태에서, 화합물 9는 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0570] 특정 실시양태에서, 화합물 10은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0571] 특정 실시양태에서, 화합물 11은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0572] 특정 실시양태에서, 화합물 12는 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여된다.

[0573] 특정 실시양태에서, 화합물 13은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량으로 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 치료

제와 조합되어 투여된다.

[0574] 코르티코스테로이드

[0575] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 코르티코스테로이드와 함께 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 덱사메타손과 함께, 예를 들어 하기 제시된 투여량 요법으로 투여된다:

연구 약물(들)	투여 제제	용량 수준(들)	빈도	투여 경로
화합물 1	캡슐	표 A	QD 21/7	경구
≤ 75세 덱사메타손	정제	40 mg	1회/주 (QW), 제1일, 제8일, 제15일,	경구
> 75세 덱사메타손	정제	20 mg	1회/주 (QW), 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일	경구

[0576]

[0577] 특정 측면에서, 화합물 1은 또 다른 생물활성제, 예를 들어 덱사메타손의 1주 1회 투여와 조합되어 각각 28-일 주기 동안 21/7 투여 스케줄로 QD 투여된다. 특정 실시양태에서, ≤ 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 40 mg QW이다. 특정 실시양태에서, > 75세 성인에 대한 덱사메타손 용량은 28-일 주기의 제1일, 제8일, 제15일, 및 제22일에 20 mg QW이다.

[0578] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 코르티코스테로이드의 비제한적 예는 덱사메타손, 프레드니손, 플루드로코르티손, 히드로코르티손, 코르티손, 베타메타손, 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0579] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2는 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 코르티코스테로이드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

[0580] 코르티코스테로이드의 추가의 비제한적 예는 코르티코스테론, 알도스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 부데소니드, 데플라자코르트, 플루게스톤, 플루오로메톨론, 메드리손, 프레베디올론 아세테이트, 클로로프레드니손, 클로프레드놀, 디플루프레드네이트, 플루오시놀론, 플루페롤론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니솔론, 로테프레드놀, 프레드니카르베이트, 틱소코르톨, 알클로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 베클로메타손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 데스옥시메타손, 디플로라손, 디플로라손 디아세테이트, 디플루오코르톨론, 디플루오코르톨론 발레레이트, 플루프레드니덴, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루티카손, 플루티카손 푸로에이트, 할로메타손, 메프레드니손, 모메타손, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 울로베타솔, 암시노니드, 시클레소니드, 데소니드, 포르모코르탈, 플루클로롤론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드록시코르티드, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 할시노니드, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티바졸, RU-28362, 덱사메타손 아세푸레이트, 덱사메타손 아세테이트, 덱사메타손 시페실레이트, 덱사메타손 디에틸아미노아세테이트, 덱사메타손 디프로피오네이트, 덱사메타손 이소니코티네이트, 덱사메타손 리놀레에이트, 덱사메타손 메타술포벤조에이트, 덱사메타손 팔미테이트, 덱사메타손 포스페이트, 덱사메타손 피발레이트, 덱사메타손 숙시네이트, 덱사메타손 술페이트, 덱사메타손 테부테이트, 덱사메타손 트록순데이트, 및 덱사메타손 발레레이트를 포함한다.

[0581] 키나제 억제제

[0582] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 키나제 억제제, 예를 들어 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제이다. 특정 실시양태에서, 키나제 억제제는 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 억제제, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 또는 비장 티로신 키나제 (Syk) 억제제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0583] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 실시양태 BTK 억제제는 아칼라브루티닙이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 BTK 억제제인 자누브루티닙과 조합되어 투여된다. 특정에서 이브루티닙과 함께. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 자누브루티닙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아칼라브루티닙과 조합되어 투여된다.

[0584] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 BTK 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 이브루티닙, 자누브루티닙, 및 아칼라브루티닙으로부터 선택된다.

[0585] BTK 억제제의 예는 이브루티닙 (또한 PCI-32765로도 공지됨)(임브루비카(Imbruvica)™)(1-[(3R)-3-[4-아미노-3-(4-페녹시-페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온), 디아닐리노피리미딘-기반 억제제 예컨대 AVL-101 및 AVL-291/292 (N-(3-((5-플루오로-2-((4-(2-메톡시에톡시)페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)페닐)아크릴아미드) (아빌라 테라퓨틱스(Avila Therapeutics)) (미국 특허 공개 번호 2011/0117073 참조, 이는 그 전문이 본원에 포함됨), 다사티닙 ([N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-(6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카르복스아미드], LFM-A13 (알파-시아노-베타-히드록시-베타-메틸-N-(2,5-이브로모페닐) 프로펜아미드), GDC-0834 ([R-N-(3-(6-(4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드], CGI-560 4-(tert-부틸)-N-(3-(8-(페닐아미노)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)페닐)벤즈아미드, CGI-1746 (4-(tert-부틸)-N-(2-메틸-3-(4-메틸-6-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)페닐)벤즈아미드), CNX-774 (4-(4-((4-((3-아크릴아미도페닐)아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸피콜린아미드), CTA056 (7-벤질-1-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-2-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1H-이미다조[4,5-g]퀴녹살린-6(5H)-온), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-디메틸-3-옥소피페라진-2-일)페닐)아미노)-4-메틸-5-옥소-4,5-디히드로피라진-2-일)-2-메틸페닐)-4,5,6,7-테트라히드로벤조[b]티오펜-2-카르복스아미드), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (오노 파마슈티칼스(Ono Pharmaceuticals)), PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), QL-47 (1-(1-아크릴로일인돌린-6-일)-9-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)벤조[h][1,6]나프티리딘-2(1H)-온), 및 RN486 (6-시클로프로필-8-플루오로-2-(2-히드록시메틸-3-{1-메틸-5-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일}-페닐)-2H-이소퀴놀린-1-온), 및 BTK 활성을 억제할 수 있는 다른 분자, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Akinleye et ah, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59]에 개시된 그러한 BTK 억제제를 포함한다.

[0586] 특정 실시양태에서, BTK 억제제는 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아칼라브루티닙, 스페브루티닙, 자누브루티닙, LOXO-305, 에보브루티닙, TG-1701, 톨레브루티닙, BIIB091, DZD-9008, HZ-A-018, 오렐라브루티닙, AC0058TA, SN1011, 릴자브루티닙, ARQ 531, DTRMWXHS-12, JNJ-64264681, 브라네브루티닙, 및 페네브루티닙으로부터 선택된 BTK 억제제와 조합되어 투여된다.

[0587] PI3 키나제 억제제의 예는 워트만닌, 데메톡시비리딘, 페리포신, 이델랄리십, 픽틸리십, 팔로미드 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907, 및 AEZS-136, 두벨리십, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (타셀리십) (2-[4-[2-(2-이소프로필-5-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-5,6-디히드로이미다조[1,2-d][1,4]벤족사제핀-9-일]피라졸-1-일]-2-메틸프로판아미드), MLN-1117 ((2R)-1-페녹시-2-부타닐 히드로겐 (S)-메틸포스포네이트; 또는 메틸(옥소){[(2R)-1-페녹시-2-부타닐]옥시}포스포늄)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-메틸-5-[2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸에틸)-4-피리디닐]-2-티아졸릴]-1,2-피롤리딘디카르복스아미드), GSK2126458 (2,4-디플루오로-N-{2-(메틸옥시)-5-[4-(4-피리다지닐)-6-퀴놀리닐]-3-피리디닐}벤젠술폰아미드) (오미팔리십), TGX-221 ((±)-7-메틸-2-(모르폴린-4-일)-9-(1-페닐아미노에틸)-피리도[1,2-a]-피리미딘-4-온), GSK2636771 (2-메틸-1-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질)-6-모르폴리노-1H-벤조[d]이미다졸-4-카르복실산 디히드로클로라이드), KIN-193 ((R)-2-((1-(7-메틸-2-모르폴리노-4-옥소-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-9-일)에틸)아미노)벤조산), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모히드록시프로판-1-온), GS-1101 (5-플루오로-3-페닐-2-([S)]-1-[9H-퓨린-6-일아미노]-프로필)-3H-퀴나졸린-4-온), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-디메톡시페닐)아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4 메틸벤즈아미드), BAY80-6946 (2-아미노-N-(7-메톡시-8-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디히드로이미다조[1,2-c]퀴나즈), AS 252424 (5-[1-[5-(4-플루오로-2-히드록시-페닐)-푸란-2-일]-메트-(Z)-일리덴]-티아졸리딘-2,4-디온), CZ 24832 (5-(2-아미노-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-6-일)-N-tert-부틸피리딘-3-술폰아미드), 부파를리십 (5-[2,6-디(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]-4-(트리플루오로메틸)-2-피리딘아민), GDC-0941 (2-(1H-인다졸-4-일)-6-[[4-(메틸술포닐)-1-피페라지닐]메틸]-4-(4-모르폴리닐)티에노[3,2-d]피리미딘), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-아미노피리미딘-5-일)-7-메틸-4-모르폴리노티에노[3,2-d]피리미딘-6일)메틸)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판-1-온 (또한 RG7422로도 공지됨)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(카르복시메틸)-8-(3-구아니디노프로필)-17-(히드록시메틸)-3,6,9,12,15-펜타옥소-1-(4-(4-옥소-8-페닐-4H-크로멘-2-일)모르폴리노-4-윰)-2-옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-오에이트), PF-05212384 (N-[4-[[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]카르보닐]페닐]-N'-[4-(4,6-디-4-모르폴리닐-1,3,5-트리아진-2-일)페닐]우레아) (게다톨리십), LY3023414, BEZ235 (2-메틸-2-{4-[3-메틸-2-옥소-8-(퀴놀린-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]페닐}프로판니트릴) (닥톨리십), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-디메톡시페닐아미노)퀴녹살린-2-일)술파모일)페닐)-3-메톡시-4-메틸벤즈아미드), 및 GSK1059615 (5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리덴디온), PX886 ([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[비스(프로프-2-에닐)아미노]메틸리덴]-5-히드록시-9-(메톡시메틸)-9a,11a-디메틸-1,4,7-트리옥소-2,3,3a,9,10,11-헥사히드로인데노[4,5h]이소크로멘-10-일] 아세테이트 (또한 소놀리십으로도 공지됨)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, 필라랄리십, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, 복스탈리십, 알펠리십, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402, 코판리십 (BAY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-메틸아데닌), AS-252424, AS-604850, 아피톨리십 (GDC-0980; RG7422), 및 WO2014/071109에 기재된 구조를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0588] Syk 억제제는, 예를 들어 세르둘라티닙 (4-(시클로프로필아미노)-2-((4-(4-(에틸술포닐)피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), 엔토스플레티닙 (6-(1H-인다졸-6-일)-N-(4-모르폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피라진-8-아민), 포스타마티닙 ([6-({5-플루오로-2-[(3,4,5-트리메톡시페닐)아미노]-4-피리미디닐}아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-일]메틸 디히드로겐 포스페이트), 포스타마티닙 이나트륨 염 (나트륨 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-일)메틸 포스페이트), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-디메톡시페닐)-이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일아미노)-니코틴아미드 HCl), RO9021 (6-[(1R,2S)-2-아미노-시클로헥실아미노]-4-(5,6-디메틸-피리딘-2-일아미노)-피리다진-3-카르복실산 아미드), 이마티닙 (글리벡(Gleevac); 4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-N-(4-메틸-3-{[4-(피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}페닐)벤즈아미드), 스타우로스포린, GSK143 (2-(((3R,4R)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)-4-(p-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PP2 (1-(tert-부틸)-3-(4-클로로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민), PRT-060318 (2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)-4-(m-톨릴아미노)피리미딘-5-카르복스아미드), PRT-062607 (4-((3-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐)아미노)-2-(((1R,2S)-2-아미노시클로헥실)아미노)피리미딘-5-카르복스아미드 히드로클로라이드), R112 (3,3'-((5-플루오로피리미딘-2,4-디일)비스(아잔디일))디페놀), R348 (3-에틸-4-메틸피리딘), R406 (6-((5-플루오로-2-((3,4,5-트리메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)아미노)-2,2-디메틸-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온), 피세아타놀 (3-히드록시레스베라톨), YM193306 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조), 7-아

자인돌, 피세아타놀, ER-27319 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 화합물 D (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), PRT060318 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 루테올린 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 아피게닌 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 퀘르세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 피세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 미리세틴 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨), 모린 (문헌 [Singh et al., Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643] 참조, 본원에 그 전문이 포함됨)을 포함한다.

[0589] 프로테아솜 억제제

[0590] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조밉이다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 익사조밉이다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 카르필조밉이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보르테조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 익사조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉 및 다라투무맙과 조합되어 투여된다.

[0591] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조밉, 익사조밉, VLX1570, 및 카르필조밉으로부터 선택된다.

[0592] 프로테아솜 억제제의 추가의 예는 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, 및 KZR-616을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 익사조밉 시트레이트, 오프로조밉, 델란조밉, 락타시스틴, 에폭소미신, MG132, MG-262, CEP-18770, NEOSH101, TQB3602, VLX1570, 및 KZR-616으로부터 선택된 프로테아솜 억제제와 조합되어 투여된다.

[0593] HDAC 억제제

[0594] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 보리노스타트이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 로미뎁신이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 파노비노스타트이다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 벨리노스타트이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보리노스타트와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 로미뎁신과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 파노비노스타트와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벨리노스타트와 조합되어 투여된다.

[0595] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은

HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 보리노스타트, 로미뎁신, 파노비노스타트, 및 벨리노스타트로부터 선택된다.

[0596] 특정 실시양태에서, HDAC 억제제는 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 트라폭신 B, 소듐 페닐부티레이트, 타세디날린, 모세티노스타트, BRD73954, BG45, 도마티노스타트, cay10603, HPOB, TMP269, 넥스투라스타트 A, 산타크루자메이트 A, 스플리토미신, LMK-235, 소듐 부티레이트, 피발로일옥시메틸 부티레이트, 피록사미드, 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 퀴시노스타트, 프삼마플린 A, KD5170, 1-알라닌클라미도신, 데퓨데신, 및 CUDC-101로부터 선택된 HDAC 억제제와 조합되어 투여된다.

[0597] IMiD

[0598] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, IMiD는 탈리도미드이다. 특정 실시양태에서, IMiD는 레날리도미드이다. 특정 실시양태에서, IMiD는 포말리도미드이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 탈리도미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 레날리도미드와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 포말리도미드와 조합되어 투여된다.

[0599] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, IMiD는 포말리도미드, 탈리도미드, 및 레날리도미드로부터 선택된다.

[0600] 특정 실시양태에서, IMiD는 CC-90009이다. 특정 실시양태에서, IMiD는 CC-99282이다. 특정 실시양태에서, IMiD는 CC-92480이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-90009와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-99282와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-92480과 조합되어 투여된다.

[0601] 특정 실시양태에서, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13은 IMiD와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, IMiD는 CC-90009, CC-99282, 및 CC-92480으로부터 선택된다.

[0602] 항체

[0603] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 표적화 항체는 리툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화 항체는 다라투무맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화 항체는 엘로투주맙이다. 특정 실시양태에서, 표적화 항체는 이사툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 다라투무맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 엘로투주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이사툭시맙과 조합되어 투여된다.

[0604] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체

와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 CD20, CD30, 또는 CD38을 표적화하는 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 표적화 항체는 리툭시맙, 다라투무맙, 엘로투주맙, 및 이사툭시맙으로부터 선택된다.

[0605] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 브렌툭시맙 베도틴이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 이브리투모맙 티욱세탄이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 모가물리주맙이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 오비누투주맙이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 폴라투주맙 베도틴이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 벨란타맙 마포도틴 (GSK2857916)이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 MEDI2228이다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 CC-99712이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 브렌툭시맙 베도틴과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이브리투모맙 티욱세탄과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 모가물리주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 오비누투주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙 베도틴과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벨란타맙 마포도틴 (GSK2857916)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 MEDI2228과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-99712와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙과 조합되어 투여된다.

[0606] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 항체-약물 접합체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 브렌툭시맙 베도틴, 이브리투모맙 티욱세탄, 모가물리주맙, 오비누투주맙, 폴라투주맙 베도틴, 벨란타맙 마포도틴 (GSK2857916), MEDI2228, 및 CC-99712로부터 선택된다.

[0607] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 PF-06863135이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 TNB-383B이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 REGN5458이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 JNJ-64007957이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PF-06863135와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 TNB-383B와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 REGN5458과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 JNJ-64007957과 조합되어 투여된다.

[0608] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 이중특이적 항체와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 PF-06863135, TNB-383B, REGN5458, 및 JNJ-64007957로부터 선택된다.

[0609] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 네이키드 모노클로날 항체 (mAb)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 네이키드 mAb는 SEA-BCMA이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 SEA-BCMA와 조합되어 투여된다.

[0610] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태

에서, 화합물 5는 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 네이키드 mAb와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 네이키드 mAb는 SEA-BCMA이다.

[0611] CD38 항체의 추가의 비제한적 예는 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, 및 메자기타맙을 포함한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 펠자르타맙, GBR 1342, TAK-573, CID-103, OKT10, STI-6129, SGX301, TAK-079, 및 메자기타맙으로부터 선택된 CD38 항체와 조합되어 투여된다.

[0612] CAR T-세포 요법

[0613] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 악시캅타진 실로류셀이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 티사젠렉류셀이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121)이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528)이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 P-BCMA-101이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 PBCAR269A이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 bb21217이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀)이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 ALLO-715이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 데스카르테스-08이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 FCARH143이다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 CT053이다.

[0614] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 악시캅타진 실로류셀과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 티사젠렉류셀과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528)과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 P-BCMA-101과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PBCAR269A와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 bb21217과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 ALLO-715와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 데스카르테스-08과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 FCARH143과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CT053과 조합되어 투여된다.

[0615] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 CAR T-세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 악시캅타진 실로류셀, 티사젠렉류셀, 이데캅타진 비클류셀 (ide-cel; bb2121), LCAR-B38M (JNJ-4528; JNJ-68284528), 및 P-BCMA-101로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, CAR T-세포 요법은 PBCAR269A, bb21217, JCARK125 (orva-cel; 오르바캅타진 오토류셀), ALLO-715, 데스카르테스-08, FCARH143, 및 CT053으로부터 선택된다.

[0616] 특정 실시양태에서 CAR T-세포 요법은 ALLO-715, bb21217, BCMA CAR-T, CD138 CAR-T, CD19 CAR-T, 실타캅타진 오토류셀, CS1 (SLAMF7) CAR-T, CT053, 데스카르테스-11, 이데캅타진 비클류셀, NKG2D CAR-T, 오르바캅타진 오토류셀, P-BCMA-101, 및 UCARTCS1로부터 선택된다.

[0617] 세포 요법

[0618] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 세포 요법과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 세포 요법과 조합되어 사용된다.

[0619] 세포 요법의 비제한적 예는 동종-HSCT, 동종-NKT, 자가-HSCT, 및 자가-NKT를 포함한다.

[0620] T-세포 결속체

[0621] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이중특이적 T-세포 결속체 (BiTE)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BiTE는 블리나투모맙이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 CC-93268이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 AMG 420이다. 특정 실시양태에서, BiTE는 AMG 701이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 이중특이적 T-세포 결속체 (BiTE)와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 블리나투모맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 420과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CC-93269와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 701과 조합되어 투여된다.

[0622] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 BiTE와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, BiTE는 블리나투모맙, AMG 420, CC-93269, 및 AMG 4701로부터 선택된다.

[0623] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 AMG 420, AMG 701, BFCR4350A, 블리나투모맙, CC-93269, 엘라나타맙, EM801, REGN5458, 탈퀘타맙, 테클리스타맙, 및 TNB-383B로부터 선택된 이중특이적 항체와 조합되어 사용된다.

[0624] 면역 조정제 체크포인트 억제제

[0625] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PD-1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PD-L1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 IFNAR 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 인터페론 알파-2b이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PD-1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 PD-L1 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 IFNAR 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 니볼루맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 펨브롤리주맙과 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 인터페론 알파-2b와 조합되어 투여된다.

[0626] 특정 실시양태에서, 화합물 2는 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 3은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 4는 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 5는 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 6은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 7은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 8은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 9는 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 10은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 11은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 12는 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 13은 체크포인트 억제제와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 IFNAR 체크포인트 억제제이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 및 인터페론 알파-2b로부터 선택된다.

[0627] PD-1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이어서 면역 억제를 억제하는 PD-1 억제제는, 예를 들어 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)), 펨브롤리주맙 (키트루다(Keytruda)), 피딜리주맙, AMP-224 (아스트라제네카(AstraZeneca) 및 메드이뮨(MedImmune)), PF-06801591 (화이자(Pfizer)), MEDI0680 (아스트라제네카), PDR001 (노파르티스(Novartis)), REGN2810 (레게네론(Regeneron)), SHR-12-1 (지앙수 헨루리 메디칼 캄파니 앤드 인사이트 코포레이션(Jiangsu Hengrui Medicine Company and Incyte Corporation)), TSR-042 (테사로(Tesaro)), 및 PD-L1/VISTA 억제제 CA-170 (큐리스 인크.(Curis Inc.))을 포함한다. PD-L1 수용체에 결합함으로써 PD-1 및 PD-L1의 상호작용을 차단하고, 이어서 면역 억제를 억제하는 PD-L1 억제제는, 예를 들어 아테졸리주맙 (테센트릭(Tecentriq)), 두르발루맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨), KN035 (알파맙(Alphamab)), 및 BMS-

936559 (브리스톨-마이어스 스퀍)를 포함한다. CTLA-4에 결합하고 면역 억제를 억제하는 CTLA-4 체크포인트 억제제는 이필리무맙, 트레멜리무맙 (아스트라제네카 및 메드이뮨), AGEN1884 및 AGEN2041 (아제누스(Agenus))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. LAG-3 체크포인트 억제제는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스퀍), GSK2831781 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), IMP321 (프리마 바이오메드(Prima BioMed)), LAG525 (노파르티스), 및 이중 PD-1 및 LAG-3 억제제 MGD013 (마크로제닉스(MacroGenics))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. TIM-3 억제제의 예는 TSR-022 (테사로)이다.

[0628] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 니볼루맙/옵디보®; 펨브롤리주맙/키트루다®; 및 피딜리주맙/CT-011, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559, PDL2/Ig 융합 단백질 예컨대 AMP 224 또는 B7-H3 (예를 들어, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG 3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 패밀리 리간드의 억제제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다.

[0629] 특정 실시양태에서, PD-1 억제제는 BGB-A317이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MED14736이다. 특정 실시양태에서, PD-L2 억제제는 rHIgM12B7A이다.

[0630] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제, 예를 들어 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 특정 실시양태에서, B7-H3 억제제는 MGA271이다.

[0631] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 OX40 효능제이다. 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체, 예를 들어 항-OX-40 또는 MEDI6469이다.

[0632] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 특정 실시양태에서, GITR 효능제는 항-GITR 항체, 예를 들어 TRX518이다.

[0633] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 특정 실시양태에서, CD137 효능제는 항-CD137 항체, 예를 들어 PF-05082566이다.

[0634] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 특정 실시양태에서, CD40 효능제는 항-CD40 항체, 예를 들어 CF-870,893이다.

[0635] 특정 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제, 예를 들어 INCB24360 또는 인독시모드이다.

[0636] 특정 실시양태에서 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙, 니볼루맙, 및 펨브롤리주맙으로부터 선택된다.

[0637] 추가의 생물활성제

[0638] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 활성 화합물은 남성 생식기계의 비정상적 조직, 예컨대 전립선암 또는 고환암의 치료를 위한 유효량으로, 선택적 안드로겐 수용체 조정제, 선택적 안드로겐 수용체 분해제, 완전 안드로겐 수용체 분해제, 또는 부분 또는 완전 안드로겐 길항제의 또 다른 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는 안드로겐 (예컨대 테스토스테론) 억제제의 유효량과 조합되어 또는 교대로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 전립선암 또는 고환암은 안드로겐-저항성이다. 항안드로겐 화합물의 비제한적 예는 WO 2011/156518 및 미국 특허 번호 8,455,534 및 8,299,112에 제공된다. 항안드로겐 화합물의 추가의 비제한적 예는 엔잘루타미드, 아팔루타미드, 시프로테론 아세테이트, 클로르마디논 아세테이트, 스피로노락톤, 칸레논, 드로스피레논, 케토코나졸, 토필루타미드, 아비라테론 아세테이트, 및 시메티딘을 포함한다.

[0639] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 ALK 억제제이다. ALK 억제제의 예는 크리조티닙, 알렉티닙, 세리티닙, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, 엔트렉티닙 (RXDX-101), 및 AP26113을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0640] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 EGFR 억제제이다. EGFR 억제제의 예는 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)), 게피티닙 (이레사(Iressa)), 아파티닙 (길로트리프(Gilotrif)), 로실레티닙 (CO-1686), 오시메르티닙 (타그리소(Tagrisso)), 올무티닙 (올리타(Olita)), 나쿠오티닙 (ASP8273), 나자르티닙 (EGF816), PF-06747775 (화이자), 이코티닙 (BPI-2009), 네라티닙 (HKI-272; PB272); 아비티닙 (ACO010), EAI045, 타를록소티닙 (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (화이자), 테세바티닙 (XL647; EXEL-7647; KD-019), 트랜스티닙, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, 및 다코미티닙 (PF-00299804; 화이자)을 포함한다.

[0641] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HER-2 억제제이다. HER-2 억제제의 예는 트라스투주맙, 라파티닙, 아도-트라스트주맙 엠탄신, 및 페르투주맙을 포함한다.

[0642] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 CD20 억제제이다. CD20 억제제의 예는 오비누투주맙, 리툭시맙, 파투무맙, 이브리투모맙, 토시투모맙, 및 오크렐리주맙을 포함한다.

[0643] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 JAK3 억제제이다. JAK3 억제제의 예는 타소시티닙을 포함한다.

[0644] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 JAK 억제제, 예를 들어 룩솔리티닙이다.

[0645] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 BCL-2 억제제이다. BCL-2 억제제의 예는 베네토클락스, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)-4,4-디메틸시클로헥스-1-엔-1-일]메틸]피페라진-1-일]-N-[[3-니트로-4-[[(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸]아미노]페닐]술포닐]-2-[(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)옥시]벤즈아미드), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-클로로페닐)페닐]메틸]피페라진-1-일]-N-[4-[[(2R)-4-(디메틸아미노)-1-페닐술파닐부탄-2-일]아미노]-3-니트로페닐]술포닐벤즈아미드) (나비토클락스), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-클로로-4,4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-[1,1'-비페닐]-2-일)메틸)피페라진-1-일)-N-((4-((4-모르폴리노-1-(페닐티오)부탄-2-일)아미노)-3((트리플루오로메틸)술포닐)페닐)술포닐)벤즈아미드), GX15-070 (오바토클락스 메실레이트, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸리덴]-4-메톡시피롤-2-일리덴]인돌; 메탄술폰산))), 2-메톡시-안티마이신 A3, YC137 (4-(4,9-디옥소-4,9-디히드로나프토[2,3-d]티아졸-2-일아미노)-페닐 에스테르), 포고신, 에틸 2-아미노-6-브로모-4-(1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸)-4H-크로멘-3-카르복실레이트, 닐로티닙-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]페닐]-2,3,4-트리히드록시-5-[[2-(1-메틸에틸)페닐]메틸]벤즈아미드), 아포고시폴론 (ApoG2), HA14-1, AT101, 사부토클락스, 감보그산, 또는 G3139 (오블리메르센)를 포함한다.

[0646] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 베네토클락스이다.

[0647] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 MEK 억제제이다. MEK 억제제는 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일}페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르팁/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올), 레파메티닙/BAY869766/RDEA1 19 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르복스아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2- (메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2 히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, 코비메티닙, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, 비니메티닙, SL-327, TAK-733, PD318088을 포함한다.

[0648] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 Raf 억제제이다. Raf 억제제는 공지되어 있고, 예를 들어 베무라페닙 (N-[3-[[5-(4-클로로페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카르보닐]-2,4-디플루오로페닐]-1-프로판술폰아미드), 소라페닙 토실레이트 (4-[4-[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일아미노]페녹시]-N-메틸피리딘-2-카르복스아미드;4-메틸벤젠술포네이트), AZ628 (3-(2-시아노프로판-2-일)-N-(4-메틸-3-(3-메틸-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일아미노)페닐)벤즈아미드), NVP-BHG712 (4-메틸-3-(1-메틸-6-(피리딘-3-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)벤즈아미드), RAF-265 (1-메틸-5-[2-[5-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-2-일]피리딘-4-일]옥시-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈이미다졸-2-아민), 2-브로모알디신 (2-브로모-6,7-디히드로-1H,5H-피롤로[2,3-c]아제핀-4,8-디온), Raf 키나제 억제제 IV (2-클로로-5-(2-페닐-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)페놀), 소라페닙 N-옥시드 (4-[4-[[[[4-클로로-3(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2피리딘카르복스아미드 1-옥시드), PLX-4720, 다브라페닙 (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120, 및 GX818 (엔코라페닙)을 포함한다.

[0649] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 MK-2206, GSK690693, 페리포신, (KRX-0401), GDC-0068, 트리시리빈, AZD5363, 호노키올, PF-04691502, 및 밀테포신을 포함하나 이에 제한되지는 않는 AKT 억제제, P406, 도비티닙,

퀴자르티닙 (AC220), 아무바티닙 (MP-470), 탄두티닙 (MLN518), ENMD-2076, 및 KW-2449를 포함하나 이에 제한되지는 않는 FLT-3 억제제, 또는 그의 조합이다.

[0650] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 mTOR 억제제이다. mTOR 억제제의 예는 라파마이신 및 그의 유사체, 에베롤리무스 (아피니토르), 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 시롤리무스, 및 데포롤리무스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. MEK 억제제의 예는 트라메티닙/GSK1120212 (N-(3-{3-시클로프로필-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6,8-디메틸-2,4,7-트리옥소-3,4,6,7-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘-1(2H-일}페닐)아세트아미드), 셀루메티닙 (6-(4-브로모-2-클로로아닐리노)-7-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-3-메틸벤즈이미다졸-5-카르복스아미드), 피마세르팁/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)이소니코틴아미드), XL-518/GDC-0973 (1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올) (코비메티닙), 레파메티닙/BAY869766/RDEA119 (N-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-6-메톡시페닐)-1-(2,3-디히드록시프로필)시클로프로판-1-술폰아미드), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-벤즈아미드), TAK733 ((R)-3-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-5-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-8-메틸피리도[2,3d]피리미딘-4,7(3H,8H)-디온), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-4-플루오로-N-(2-히드록시에톡시)-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6 카르복스아미드), R05126766 (3-[[3-플루오로-2-(메틸술파모일아미노)-4-피리딜]메틸]-4-메틸-7-피리미딘-2-일옥시크로멘-2-온), WX-554, R04987655/CH4987655 (3,4-디플루오로-2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-5-((3-옥소-1,2-옥사지난-2 일)메틸)벤즈아미드), 또는 AZD8330 (2-((2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노)-N-(2-히드록시에톡시)-1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-카르복스아미드)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0651] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 RAS 억제제이다. RAS 억제제의 예는 레올리신 및 siG12D LODER을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0652] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 HSP 억제제이다. HSP 억제제는 겔다나마이신 또는 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 및 라디시콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0653] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 비포스포네이트이다. 비포스포네이트의 예는 클로드로네이트, 파미드로네이트, 및 졸레드론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0654] 추가의 생물활성 화합물은, 예를 들어, 에베롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, 오로라 키나제 억제제, PIK-1 조정제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, 국소 부착 키나제 억제제, MAP 키나제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉세드, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 놀라트렉세드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오블리메르센, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌기티드, 기마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR$_1$ KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디압, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미뎁신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겜시타빈, 독소루비신, 리포솜 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로미드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 이나트륨염, 7수화물, 캄프토테신, PEG-표지된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 시트레이트, 아나스트라졸, 엑세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 결합형 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립토렐린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 랄록시펜, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 에를로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비툭스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산, 발프로산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나그렐리드, L-아스파라기나제, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 백신, 아드리아마이신, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드

로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 겜시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 6-메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 리툭시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라무스틴, 알트레타민, 플록수리딘, 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메르캅토퓨린, 데옥시코포르마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미트라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터류킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤록시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시메티딘, 트라스투주맙, 데니류킨 디프티톡스, 게피티닙, 보르테조밉, 파클리탁셀, 크레모포르-유리 파클리탁셀, 도세탁셀, 에피틸론 B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소폭시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 워트만닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀, 다르베포에틴, 에리트로포이에틴, 과립구 콜로니-자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세툭시맙, 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자, 히스트렐린, PEG화 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, PEG화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겜투주맙, 히드로코르티손, 인터류킨-11, 덱스라족산, 알렘투주맙, 모든-트랜스레티노산, 케토코나졸, 인터류킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리투모맙 티욱세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라민, 벡사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에티드로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 리포솜 다우노루비신, 에드위나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스팀, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다르베포에틴 알파 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0655] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 이마티닙 메실레이트 (글리백(Gleevac)®), 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보술리프(Bosulif)®), 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)®), 트라스투주맙-DM1, 페르투주맙 (페르제타(Perjeta)™), 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®), 게피티닙 (이레사(Iressa)®), 에를로티닙 (타르세바(Tarceva)®), 세툭시맙 (에르비툭스(Erbitux)®), 파니투무맙 (벡티빅스(Vectibix)®), 반데타닙 (카프렐사(Caprelsa)®), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®), 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)®), 로미뎁신 (이스토닥스(Istodax)®), 벡사로텐 (타그레틴(Tagretin)®), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid)®), 카르필조밉 (키프롤리스(Kyprolis)™), 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotyn)®), 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap)®), 소라페닙 (넥사바르(Nexavar)®), 수니티닙 (수텐트(Sutent)®), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), 레고라페닙 (스티바르가(Stivarga)®), 및 카보잔티닙 (코메트리크(Cometriq)™)으로부터 선택되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0656] 특정 측면에서, 생물활성제는 항염증제, 화학요법제, 방사선요법제, 추가의 치료제, 또는 면역억제제이다.

[0657] 적합한 화학요법 생물활성제는 방사성 분자, 세포의 생존율에 유해한 임의의 작용제를 포함하는, 세포독소 또는 세포독성제로도 지칭되는 독소, 및 화학요법 화합물을 함유하는 리포솜 또는 다른 소포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적 항암 제약 작용제는 빈크리스틴 (온코빈(Oncovin)®) 또는 리포솜 빈크리스틴 (마르퀴보(Marqibo)®), 다우노루비신 (다우노마이신 또는 세루비딘(Cerubidine)®) 또는 독소루비신 (아드리아마이신(Adriamycin)®), 시타라빈 (시토신 아라비노시드, ara-C, 또는 시토사르(Cytosar)®), L-아스파라기나제 (엘스파르(Elspar)®) 또는 PEG-L-아스파라기나제 (페가스파르가제 또는 온카스파르(Oncaspar)®), 에토포시드 (VP-16), 테니포시드 (부몬(Vumon)®), 6-메르캅토퓨린 (6-MP 또는 퓨린톨(Purinethol)®), 메토트렉세이트, 시클로포스파미드 (시톡산(Cytoxan)®), 프레드니손, 덱사메타손 (데카드론), 이마티닙 (글리벡®), 다사티닙 (스프리셀®), 닐로티닙 (타시그나®), 보수티닙 (보술리프®), 및 포나티닙 (이클루식(Iclusig)™)을 포함한다. 추가의 적합한 화학요법제의 예는 1-데히드로테스토스테론, 5-플루오로우라실 데카르바진, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 악티노마이신 D, 아드리아마이신, 알데스류킨, 알킬화제, 알로퓨리놀 소듐, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 안트라마이신 (AMC)), 항유사분열제, 시스-디클로로디아민 백금 (II) (DDP) 시스플라틴), 디아미노 디클로로 백금, 안트라시클린, 항생제, 항대사물, 아스파라기나제, 생 BCG (방광내), 베타메타손 인산나트륨 및 베타메타손 아세테이트, 비칼루타미드, 블레오마이신 술페이트, 부술판, 칼슘 류코보린, 칼리케아미신, 카페

시타빈, 카르보플라틴, 로무스틴 (CCNU), 카르무스틴 (BSNU), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 콜키신, 결합형 에스트로겐, 시클로포스파미드, 시클로포스파미드, 시타라빈, 시타라빈, 시토칼라신 B, 시톡산, 다카르바진, 닥티노마이신, 닥티노마이신 (이전 악티노마이신), 다우노루비신 HCL, 다우노루비신 시트레이트, 데니류킨 디프티톡스, 덱스라족산, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 도세탁셀, 돌라세트론 메실레이트, 독소루비신 HCL, 드로나비놀, 이. 콜라이 L-아스파라기나제, 에메틴, 에포에틴-α, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스테르화 에스트로겐, 에스트라디올, 에스트라무스틴 포스페이트 소듐, 브로민화에티듐, 에티닐 에스트라디올, 에티드로네이트, 에토포시드 시트로보룸 인자, 에토포시드 포스페이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 폴린산, 겜시타빈 HCL, 글루코코르티코이드, 고세렐린 아세테이트, 그라미시딘 D, 그라니세트론 HCL, 히드록시우레아, 이다루비신 HCL, 이포스파미드, 인터페론 α-2b, 이리노테칸 HCL, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔 HCL, 리도카인, 로무스틴, 메이탄시노이드, 메클로레타민 HCL, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란 HCL, 메르캅토퓨린, 메스나, 메토트렉세이트, 메틸테스토스테론, 미트라마이신, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드 아세테이트, 온단세트론 HCL, 파클리탁셀, 파미드로네이트 이나트륨, 펜토스타틴, 필로카르핀 HCL, 플리카마이신, 카르무스틴 이식물을 함유하는 폴리페프로산 20, 포르피머 소듐, 프로카인, 프로카르바진 HCL, 프로프라놀롤, 리툭시맙, 사르그라모스팀, 스트렙토조토신, 타목시펜, 탁솔, 테니포시드, 테노포시드, 테스토락톤, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸 HCL, 토레미펜 시트레이트, 트라스투주맙, 트레티노인, 발루비신, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈 타르트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0658] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법제 (예를 들어, 세포독성제 또는 암의 치료에 유용한 또 다른 화학적 화합물)와 조합되어 투여된다. 화학요법제의 예는 알킬화제, 항대사물, 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 관련 억제제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 항생제, L-아스파라기나제, 토포이소머라제 억제제, 인터페론, 백금 배위 착물, 안트라센디온 치환된 우레아, 메틸 히드라진 유도체, 부신피질 억제제, 아드레노코르티코스테로이드, 프로게스틴, 에스트로겐, 항에스트로겐, 안드로겐, 항안드로겐, 및 고나도트로핀-방출 호르몬 유사체를 포함한다. 또한, 5-플루오로우라실 (5-FU), 류코보린 (LV), 이레노테칸, 옥살리플라틴, 카페시타빈, 파클리탁셀, 및 도세탁셀이 포함된다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아마이신, 특히 칼리케아마이신 감마II 및 칼리케아미신 오메가II (예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994)] 참조); 디네미신, 예컨대 디네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조- 5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신® (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노- 독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신을 포함한 독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5- FU); 폴산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜

신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산 산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (제이에이치에스 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라큐린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 탁솔(TAXOL)® (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스퀍 온콜로지, 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)®, 파클리탁셀의 크레모포르-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)® 도세탁셀 (롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겜자르(GEMZAR)® 겜시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 배위 착물 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)® 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (예를 들어, CPT-1 1); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 2종 이상의 화학요법제가 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 칵테일로 사용될 수 있다. 조합 화학요법의 적합한 투여 요법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 조합 투여 요법은 문헌 [Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999) 및 Douillard et al., Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000)]에 기재되어 있다.

[0659] 본원에 개시된 화합물과 조합되어 투여될 수 있는 추가의 치료제는 베바시주맙, 수니티닙, 소라페닙, 2-메톡시에스트라디올 또는 2ME2, 피나수네이트, 바탈라닙, 반데타닙, 아플리베르셉트, 볼로식시맙, 에타라시주맙(MEDI-522), 실렌기티드, 에를로티닙, 세툭시맙, 파니투무맙, 게피티닙, 트라스투주맙, 도비티닙, 피기투무맙, 아타시셉트, 리툭시맙, 알렘투주맙, 알데스류킨, 아틀리주맙, 토실리주맙, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 루카투무맙, 다세투주맙, HLL1, huN901-DM1, 아티프리모드, 나탈리주맙, 보르테조밉, 카르필조밉, 마리조밉, 타네스피마이신, 사퀴나비르 메실레이트, 리토나비르, 넬피나비르 메실레이트, 인디나비르 술페이트, 벨리노스타트, 파노비노스타트, 마파투무맙, 렉사투무맙, 둘라네르민, ABT-737, 오블리메르센, 플리티뎁신, 탈마피모드, P276-00, 엔자스타우린, 티피파르닙, 페리포신, 이마티닙, 다사티닙, 레날리도미드, 탈리도미드, 심바스타틴, 셀레콕시브, 바제독시펜, AZD4547, 릴로투무맙, 옥살리플라틴 (엘록사틴), PD0332991, 리보시클립 (LEE011), 아베마시클립 (LY2835219), HDM201, 풀베스트란트 (파슬로덱스), 엑세메스탄 (아로마신), PIM447, 룩솔리티닙(INC424), BGJ398, 네시투무맙, 페메트렉세드 (알림타), 및 라무시루맙 (IMC-1121B)을 포함할 수 있다.

[0660] 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 모노클로날 항체 (MAb)이다. 일부 MAb는 암 세포를 파괴하는 면역 반응을 자극한다. B 세포에 의해 자연적으로 생산된 항체와 유사하게, 이들 MAb는 암 세포 표면을 "코팅"하여, 면역계에 의한 그의 파괴를 촉발할 수 있다. 예를 들어, 베바시주맙은 종양 혈관의 발생을 촉진하는, 종양의 미세환경에서 종양 세포 및 다른 세포에 의해 분비되는 단백질인 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화한다. 베바시주맙에 결합된 경우, VEGF는 그의 세포 수용체와 상호작용할 수 없어, 새로운 혈관의 성장으로 이어지는 신호전달이 막힌다. 유사하게, 세툭시맙 및 파니투무맙은 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 표적화하고, 트라스투주맙은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER-2)를 표적화한다. 세포 표면 성장 인자 수용체에 결합하는 mAb는 표적화된 수용체가 그의 정상적인 성장-촉진 신호를 전송하는 것을 막는다. 이들은 또한 아폽토시스를 촉발하고 면역계를 활성화시켜 종양 세포를 파괴할 수 있다.

[0661] 본 발명의 한 측면에서, 생물활성제는 면역억제제이다. 면역억제제는 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 또는 아스코마이신, 예를 들어 시클로스포린 A (네오랄(NEORAL)®), FK506 (타크롤리무스), 피메크롤리무스, mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신 또는 그의 유도체, 예를 들어 시롤리무스 (라파뮨(RAPAMUNE)®), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)®), 템시롤리무스, 조타롤리무스, 비올리무스-7, 비올리무스-9, 라파로그, 예를 들어 리다포롤리무스, 아자티오프린, 캄파트 1H, S1P 수용체 조정제, 예를 들어 핑골리모드 또는 그의 유사체, 항 IL-8 항체, 미코페놀산 또는 그의 염, 예를 들어 소듐 염, 또는 그의 전구약물, 예를 들어 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CELLCEPT)®), OKT3 (오르토클론(ORTHOCLONE) OKT3®), 프레드니손, 아트감(ATGAM)®, 티모글로불린(THYMOGLOBULIN)®, 브레퀴나르 소듐, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-데옥시스페르구알린, 트레스페리무스, 레플루노미드 아라바(ARAVA)®, CTLAI-Ig, 항-CD25, 항-IL2R, 바실릭시맙 (시뮬렉트(SIMULECT)®), 다클리주맙 (제나팍스(ZENAPAX) ®), 미조르빈, 메토트렉세이트, 덱사메타손, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (피메크롤리무스, 엘리델(Elidel)®), CTLA4lg (아바타셉트), 벨라타셉트, LFA3lg, 에타네르셉트 (이뮤넥스(Immunex)에 의해 엔

브렐(Enbrel)®로서 판매됨), 아달리무맙 (휴미라(Humira)®), 인플릭시맙 (레미케이드(Remicade)®), 항-LFA-1 항체, 나탈리주맙 (안테그렌(Antegren)®), 엔리모맙, 가빌리모맙, 항흉선세포 이뮤노글로불린, 시플리주맙, 알레파셉트 에팔리주맙, 펜타사, 메살라진, 아사콜, 코데인 포스페이트, 베노릴레이트, 펜부펜, 나프로신, 디클로페낙, 에토돌락 및 인도메타신, 아스피린 및 이부프로펜일 수 있다.

[0662] 일부 실시양태에서, 생물활성제는 암 치료에 사용되는 시토카인 (예를 들어, 인터페론 또는 인터류킨 (예를 들어, IL-2))과 같은 생물제제인 치료제이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항혈관신생제, 예컨대 항-VEGF 작용제, 예를 들어 베바시주맙 (아바스틴®)이다. 일부 실시양태에서, 생물제제는 항암 반응을 자극하기 위해 표적에 효능작용하거나 또는 암에 중요한 항원에 길항작용하는 이뮤노글로불린-기반 생물제제, 예를 들어 모노클로날 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 완전 인간 항체, Fc 융합 단백질 또는 그의 기능적 단편)이다. 이러한 작용제는 리툭산(RITUXAN)® (리툭시맙); 제나팍스® (다클리주맙); 시물렉트® (바실릭시맙); 시나기스(SYNAGIS)® (팔리비주맙); 레미케이드® (인플릭시맙); 헤르셉틴® (트라스투주맙); 밀로타르그(MYLOTARG)® (겜투주맙 오조가미신); 캄파트(CAMPATH)® (알렘투주맙); 제발린(ZEVALIN)® (이브리투모맙 티욱세탄); 휴미라® (아달리무맙); 졸레어(XOLAIR)® (오말리주맙); 벡사르(BEXXAR)® (토시투모맙-I-131); 랍티바(RAPTIVA)® (에팔리주맙); 에르비툭스(ERBITUX)® (세툭시맙); 아바스틴® (베바시주맙); 티사브리(TYSABRI)® (나탈리주맙); 악템라(ACTEMRA)® (토실리주맙); 벡티빅스(VECTIBIX)® (파니투무맙); 루센티스(LUCENTIS)® (라니비주맙); 소우리스(SOURIS)® (에쿨리주맙); 심지아(CIMZIA)® (세르톨리주맙 페골); 심포니(SIMPONI)® (골리무맙); 일라리스(ILARIS)® (카나키누맙); 스텔라라(STELARA)® (우스테키누맙); 아르제라(ARZERRA)® (오파투무맙); 프롤리아(PROLIA)® (데노수맙); 누막스(NUMAX)® (모타비주맙); 아브트락스(ABTHRAX)® (락시바쿠맙); 벤리스타(BENLYSTA)® (벨리무맙); 예르보이(YERVOY)® (이필리무맙); 애드세트리스(ADCETRIS)® (브렌툭시맙 베도틴); 페르제타(PERJETA)® (페르투주맙); 카드실라(KADCYLA)® (아도-트라스투주맙 엠탄신); 및 가지바(GAZYVA)® (오비누투주맙)를 포함한다. 또한, 항체-약물 접합체가 포함된다.

[0663] 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 벤다무스틴이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 오비누투주맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 프로테아솜 억제제, 예를 들어 익사조밉 또는 오프로조밉이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 히스톤 데아세틸라제 억제제, 예를 들어 ACY241이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 BET 억제제, 예를 들어 GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(시클로프로필메톡시)-5-(메탄술포닐)페닐]-2-메틸이소퀴놀린-1(2H)-온, EP11313 및 EP11336이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 MCL-1 억제제, 예를 들어 AZD5991, AMG176, MIK665, S64315, 또는 S63845이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 LSD-1 억제제, 예를 들어 ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조니트릴 또는 그의 염이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 CS1 항체, 예를 들어 엘로투주맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 CD38 항체, 예를 들어 다라투무맙 또는 이사툭시맙이다. 특정 실시양태에서, 추가의 요법은 BCMA 항체 또는 항체-접합체, 예를 들어 GSK2857916 또는 BI 836909이다.

[0664] 특정 실시양태에서, 생물활성제는 셀리넥소르이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 셀리넥소르와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아스피린과 조합되어 투여된다.

[0665] 특정 실시양태에서, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13은 셀리넥소르와 조합되어 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 2, 화합물 3, 화합물 4, 화합물 5, 화합물 6, 화합물 7, 화합물 8, 화합물 9, 화합물 10, 화합물 11, 화합물 12, 또는 화합물 13은 아스피린과 조합되어 투여된다.

[0666] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 셀리넥소르, 옥사페나미드, 벨란타맙 마포도틴, 데노수맙, 졸레드론산, 플레릭사포르, 엘트롬보팍, 이필루무맙, 팔보시클립, 리콜리노스타트, 아푸레세르팁, 디나시클립, 필라네십, 인다툭시맙 라브탄신, 마시티닙, 소니데깁, 소타테르셉트, 울로쿠플루맙, 및 우렐루맙으로부터 선택된 약물과 조합되어 투여된다.

[0667] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 케모카인 수용체 길항제, 예를 들어 플레릭사포르와 조합되어 사용된다.

[0668] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 백신, 예를 들어 PVX-410과 조합되어 사용된다.

[0669] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 화학요법제, 예를 들어 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 독

소루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 멜팔란, 또는 빈크리스틴과 조합되어 사용된다.

[0670] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 접합된 항체, 예를 들어 벨란타맙 마포도틴, CC-99712, HDP-101, 또는 MEDI2228과 조합되어 사용된다.

[0671] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 인지질-약물 접합체, 예를 들어 CLR 131과 조합되어 사용된다.

[0672] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 케모카인 수용체 길항제, 예를 들어 플레릭사포르와 조합되어 사용된다.

[0673] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 백신, 예를 들어 PVX-410과 조합되어 사용된다.

[0674] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화학요법제, 예를 들어 벤다무스틴, 부술판, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 멜팔란, 또는 빈크리스틴과 조합되어 사용된다.

[0675] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 접합된 항체, 예를 들어 벨란타맙 마포도틴, CC-99712, HDP-101, 또는 MEDI2228과 조합되어 사용된다.

[0676] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 인지질-약물 접합체, 예를 들어 CLR 131과 조합되어 사용된다.

[0677] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 CHOP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 다우노루비신)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CHOP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손, 및 다우노루비신)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 CHOP는 조합되어 투여된다.

[0678] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 CVP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 CVP 요법 (시클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손)과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 CVP는 조합되어 투여된다.

[0679] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 암, 예를 들어 T-NHL을 치료하기 위해 로미뎁신, 벨리노스타트, 또는 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 암, 예를 들어 T-NHL을 치료하기 위해 로미뎁신, 벨리노스타트, 또는 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다.

[0680] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 암, 예를 들어 B-NHL을 치료하기 위해 폴라투주맙, 타파시타맙, CAR-T, BTK 억제제, 또는 PI3키나제 억제제와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 암, 예를 들어 B-NHL을 치료하기 위해 폴라투주맙, 타파시타맙, CAR-T, BTK 억제제, 또는 PI3키나제 억제제와 조합되어 사용된다.

[0681] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서 화합물 1 및 리툭시맙은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 벤다무스틴은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 이브루티닙은 재발성 및/또는 불응성 외투 세포 백혈병의 치료에 사용된다.

[0682] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 및 리툭시맙은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1, 리툭시맙, 및 덱사메타손은 재발성 및/또는 불응성 변연부 백혈병의 치료에 사용된다.

[0683] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 DHAP (덱사메타손, 시타라빈, 및 시스플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 DHAP (덱사메타손, 시타라빈, 및 시스플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 ICE (이포스파미드, 카르보플라틴, 및 에토포시드)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 GemOx (겜시타빈 및 옥살리플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 GemOx (겜시타빈 및 옥살리플라틴)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙 및 브렌툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 폴라투주맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 타파시타맙 및 레날리도미드와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 리툭시맙 및 레날리도미드와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 항 CD19 CART (예를 들어 악시캅타진, 리소캅타진, 티사겐렉류셀, 론카스툭시맙, 또는 테시린)와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 상기 조합 중 1종은 DLBCL 또는 B-NHL의 치료에 사용된다.

[0684] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 프랄라트렉세이트와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벤다무스틴과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 브렉수캅타진과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 보르테조밉 및 리툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 벤다무스틴 및 리툭시맙과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 VR-CAP (리툭시맙, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손, 및 보르테조밉)과 조합되어 사용된다.

[0685] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 카르필조밉 및 다라투무맙과 조합되어 사용된다.

[0686] 특정 실시양태에서, 화합물 1은 아벡마와 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 멜플루펜과 조합되어 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 실타캅타진 오토류셀과 조합되어 사용된다.

[0687] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 하기 표의 요법에 사용된다. 다른 실시양태에서, 화합물 1은 본원에 기재된 상이한 화합물로 대체된다.

[0688]

질환	특징화	작용제(들)
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 벤다무스틴
MCL	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 이브루티닙
여포성 또는 변연부 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
여포성, 변연부, 점막-연관 림프성 조직, 또는 소림프구성, 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
외투 세포 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙
여포성, 변연부, 점막-연관 림프성 조직, 또는 소림프구성, 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 덱사메타손
외투 세포 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 덱사메타손
미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
형질전환된: 미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1**
미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1** 및 리툭시맙

질환	특징화	작용제(들)
형질전환된: 미만성 대 b-세포, 외투 세포, 또는 여포성 림프종	재발성 및/또는 불응성	화합물 **1,** 리툭시맙, 및 벤다무스틴
MCL	제일선	화합물 **1**
MCL	제일선	화합물 **1** 및 리툭시맙
MCL	제일선	화합물 **1,** 리툭시맙, 및 벤다무스틴
여포성, 변연부, 또는 소림프구성 림프종	제일선	화합물 **1** 및 리툭시맙
여포성, 변연부, 또는 소림프구성 림프종	제일선	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 CHOP
미만성 대 b-세포 림프종	제일선	화합물 **1**, 리툭시맙, 및 CHOP

[0689]

[0690] VI. 제약 조성물

[0691] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 중 임의의 것은 순수한 화학물질로서 투여될 수 있지만, 보다 전형적으로는 본원에 기재된 장애 중 임의의 것에 대한 이러한 치료를 필요로 하는 숙주, 전형적으로 인간을 위한 유효량을 포함하는 제약 조성물로서 투여된다. 따라서, 본 개시내용은 본원에 기재된 용도 중 임의의 것을 위한 유효량의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 유일한 활성제로서 화합물 또는 염을 함유할 수 있거나, 또는 대안적 실시양태에서, 화합물 및 적어도 1종의 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0692] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 2000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 600 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 400 mg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 또 다른 실시양태에서 제약 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg, 약 0.5 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 2 mg 내지 약 25 mg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 또 다른 실시양태에서 제약 조성물은 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.5 mg 내지 약 8 mg, 약 0.5 mg 내지 약 6 mg, 또는 약 0.5 mg 내지 약 5 mg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 예는 적어도 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 또는 750 mg의 활성 화합물 또는 그의 염, 또는 일부 실시양태에서 그 이하를 갖는 투여 형태이다.

[0693] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 μg 내지 약 2000 μg, 약 10 μg 내지 약 1000 μg, 약 50 μg 내지 약 600 μg, 또는 약 100 μg 내지 약 400 μg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 또 다른 실시양태에서 제약 조성물은 약 1 μg 내지 약 400 μg, 약 5 μg 내지 약 400 μg, 약 10 mg 내지 약 250 μg, 또는 약 25 μg 내지 약 250 μg의 활성 화합물을 함유하는 투여 형태이다. 예는 적어도 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 또는 750 μg의 활성 화합물 또는 그의 염, 또는 일부 실시양태에서 그 이하를 갖는 투여 형태이다.

[0694] 제약 조성물은 또한 활성 화합물 및 추가의 생물활성제의 몰비를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.0005:1, 약 0.001:1, 약 0.01:1, 약 0.05:1, 또는 약 0.1:1의 활성 화합물 대 항염증제 또는 면역억제제의 몰비를 함유할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.5:1, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1 또는 약 1.5:1 내지 약 4:1의 활성 화합물 대 항염증제 또는 면역억제제의 몰비를 함유할 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 경구로, 국소로, 비경구로, 흡입 또는 분무에 의해, 설하로, 안구 이식물을 포함한 이식물을 통해, 경피로, 협측 투여를 통해, 직장으로, 안과용 용액으로서, 안구 주사를 포함한 주사로서, 정맥내, 대동맥내, 두개내, 피부하, 복강내, 피하, 경비, 설하, 또는 직장, 또는 다른 수단에 의해, 통상적인 제약상 허용되는 담체를 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 안구 전달을 위해, 화합물은, 원하는 경우에, 예를 들어 유리체내, 기질내, 전방내, 테논낭하, 망막하, 안구후, 안구주위, 맥락막상, 결막, 결막하, 상공막, 안구주위, 경공막, 안구후, 후공막근접, 각막주위, 또는 누관 주사를 통해, 또는 점액, 뮤신, 또는 점막 장벽을 통해, 즉시 또는 제어 방출 방식으로 또는 안구 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0695] 제약 조성물은 임의의 제약상 유용한 형태, 예를 들어 에어로졸, 크림, 겔, 환제, 주사 또는 주입 용액, 캡슐, 정제, 시럽, 경피 패치, 피하 패치, 건조 분말, 흡입 제제, 의료 장치, 좌제, 협측 또는 설하 제제, 비경구 제

제, 또는 안과용 용액으로서 제제화될 수 있다. 일부 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐은 활성 성분의 적절한 양, 예를 들어 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 적합한 크기의 단위 용량으로 세분된다.

[0696] 담체는 부형제 및 희석제를 포함하고, 치료될 환자에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 또는 그 자체로 제약 이익을 가질 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분하다.

[0697] 담체의 부류는 결합제, 완충제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 향미제, 활택제, 윤활제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 정제화제, 및 습윤제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 담체는 1종 초과의 부류로 열거될 수 있고, 예를 들어 식물성 오일은 일부 제제에서는 윤활제로서 사용될 수 있고, 다른 제제에서는 희석제로서 사용될 수 있다. 제약상 허용되는 담체는 상응하는 제약 조성물에 사용될 양으로 투여되는 경우에 인체에서 어떠한 심각한 유해 반응도 유발하지 않는 담체이다. 예시적인 제약상 허용되는 담체는 당, 전분, 셀룰로스, 분말화된 트라가칸트, 맥아, 젤라틴; 활석, 및 식물성 오일을 포함한다. 본 발명의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의적인 활성제가 제약 조성물에 포함될 수 있다.

[0698] 제약 조성물/조합물은 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 이들 조성물은 목적하는 결과를 달성하는 임의의 양의 활성 화합물, 예를 들어 0.1 내지 99 중량% (wt.%)의 화합물 및 통상적으로 적어도 약 5 wt.%의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시양태는 약 25 wt.% 내지 약 50 wt.% 또는 약 5 wt.% 내지 약 75 wt.%의 화합물을 함유한다.

[0699] 직장 투여에 적합한 제제는 전형적으로 단위 용량 좌제로서 제공된다. 이들은 활성 화합물을 1종 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0700] 피부에의 국소 적용에 적합한 제제는 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일의 형태를 취한다. 사용될 수 있는 담체는 석유 젤리, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 경피 증진제, 및 그의 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0701] 경피 투여에 적합한 제제는 장기간 동안 수용자의 표피와 밀접한 접촉을 유지하도록 적합화된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 경피 투여에 적합한 제제는 또한 이온영동에 의해 전달될 수 있고 (예를 들어, 문헌 [Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)] 참조), 전형적으로 활성 화합물의 임의로 완충된 수용액의 형태를 취한다. 특정 실시양태에서, 미세바늘 패치 또는 장치는 생물학적 조직, 특히 피부를 가로질러 또는 그 내로 약물을 전달하기 위해 제공된다. 미세바늘 패치 또는 장치는 조직에 대한 손상, 통증, 또는 자극을 최소로 하거나 또는 없이, 피부 또는 다른 조직 장벽을 가로질러 또는 그 내로 임상적으로 관련된 속도로의 약물 전달을 허용한다.

[0702] 폐로의 투여에 적합한 제제는 광범위한 수동 호흡 구동 및 능동 동력 구동 단일/-다중 용량 건조 분말 흡입기 (DPI)에 의해 전달될 수 있다. 호흡기 전달에 가장 통상적으로 사용되는 장치는 네뷸라이저, 계량-용량 흡입기, 및 건조 분말 흡입기를 포함한다. 제트 네뷸라이저, 초음파 네뷸라이저, 및 진동 메쉬 네뷸라이저를 비롯한 여러 유형의 네뷸라이저가 이용가능하다. 적합한 폐 전달 장치의 선택은 파라미터, 예컨대 약물 및 그의 제제의 성질, 작용 부위, 및 폐의 병리생리상태에 따라 달라진다.

[0703] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 표 A에 기재된 바와 같이 제제화된다.

[0704] 표 A: 예시적인 약물 제품 조성

항목 #	성분	A mg/ca	B mg/ca	C mg/caps
1	화합물 **1**	0.40	0.10	0.025
2	PEG 400	1187.4	296.87	249.21
	총	1200.0	300.00	250.00

[0705]

[0706] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화합물 1, 비수성 용매, 보존제, 및/또는 pH 제어제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0707] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1은 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어 표 B 또는 표 C에 기재된 바와 같이 제제화된다.

[0708] 보존제의 비제한적 예는 알콜 (예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜), 알루미늄 아세테이트, 벤즈알코늄 클로라이드,

벤제토늄 클로라이드, 벤조산 및 그의 염 (예를 들어, 벤조산칼륨, 벤조산나트륨), 붕산 및 그의 염 (예를 들어, 붕산나트륨), 브로노폴, 부틸렌 글리콜, 부틸화 히드록시아니솔, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 세트리미드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 시트르산 1수화물, 크레졸, 디메틸 에테르, 에데트산 및 그의 염, 젤라틴, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 락트산 및 그의 염 (예를 들어, 락트산칼슘, 락트산나트륨), 모노티오글리세롤, 파라벤 (예를 들어, 부틸파라벤, 에틸파라벤 메틸파라벤, 프로필파라벤, 프로필파라벤 소듐), 펜테트산 및 그의 염, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 아세트산페닐제2수은, 붕산페닐제2수은, 질산페닐제2수은, 프로필 갈레이트, 메타중아황산칼륨, 소르브산 및 그의 염 (예를 들어, 소르브산칼륨), 프로피온산 및 그의 염 (예를 들어, 프로피온산나트륨), 프로필렌 글리콜, 아세트산나트륨, 아황산나트륨, 이산화황, 티메로살, 및 크실리톨을 포함한다.

[0709] 용어 pH 제어제는 pH 조정제, pH 조절제, 및/또는 완충제와 상호교환가능하게 사용될 수 있다. pH 제어제의 비제한적 예는 아세트산, 빙초산, 아디프산, 강한 암모니아 용액 및 그의 염 (예를 들어, 탄산암모늄, 염화암모늄, 인산암모늄), 아르기닌, 붕산 및 그의 염 (예를 들어, 붕산나트륨), 탄산칼슘, 수산화칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 삼염기성, 시트르산 (무수 또는 1수화물) 및 그의 염 (예를 들어, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨), 디에탄올아민, 푸마르산 및 그의 염, 글리신, 글루콘산, 염산, 묽은 염산, 알파-락트알부민, 락트산 및 그의 염 (예를 들어, 락트산나트륨 용액), 리신 히드로클로라이드, 말레산, 말산, 메티오닌, 모노에탄올아민, 일나트륨 글루타메이트, 메글루민, 질산, 인산 및 그의 염 (예를 들어, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨, 이염기성, 인산칼륨), 묽은 인산, 중탄산칼륨, 수산화칼륨, 메타인산칼륨, 일염기성, 프로피온산, 라세메티오닌, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 숙신산, 황산, 타르타르산, 트롤아민, 히드록시드, 아민, 및 그의 염을 포함한다.

[0710] 완충제의 비제한적 예는 아디프산, 암모니아 용액, 붕산, 탄산칼슘, 수산화칼슘, 락트산칼슘, 인산칼슘, 시트르산, 인산나트륨, 디에탄올아민, 말레산, 말산, 메티오닌, 모노에탄올아민, 소듐 글루타메이트, 인산, 시트르산칼륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 수산화나트륨, 락트산나트륨 및 트리에탄올아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0711] 특정 실시양태에서, 완충제는 카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 락테이트, 포스페이트, 타르트레이트, 메타인산칼륨, 인산칼륨, 일염기성, 아세트산나트륨, 시트르산나트륨, 무수 및 2수화물로부터 선택된다.

[0712] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 물을 포함한다.

[0713] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 비-수성 또는 무수 용매를 포함한다.

[0714] 비-수성 용매의 비제한적 예는 알콜 (예를 들어, 에탄올), PEG 300, PEG 400, 프로필렌 글리콜, 크레모포르, 카플렉스 355, 카프리올™ 90, 라우로글리콜™ 90, 트랜스큐톨HP, 부틸화 히드록시톨루엔, 벤질 알콜, 시트르산, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 지방 및 오일을 포함한다.

[0715] 표 B: 25 μg 농도 제제

[0716]

성분	mg/캡슐 (25 μg)	퍼센트 w/w	기능
화합물 **1**	0.0250	0.010	약물 물질
PEG 400	247.4125	98.965	비수성 용매
부틸화 히드록시톨루엔	0.0625	0.025	보존제
시트르산, 무수	2.500	1.000	pH 제어
총	250.0000	100.000	

[0717] 표 C: 100 μg 농도 제제

성분	mg/캡슐 (100 μg)	퍼센트 w/w	기능
화합물 **1**	0.100	0.033	약물 물질
PEG 400	296.825	98.942	비수성 용매
부틸화 히드록시톨루엔,	0.075	0.025	보존제
시트르산, 무수	3.000	1.000	pH 제어
총	300.0000	100.000	

[0718]

[0719] 1. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 용매, 보존제, 및 pH 제어제를 포함하는 액체 충전 캡슐로 제공된다.

[0720] 2. 실시양태 1에 있어서, 캡슐이 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 화합물 1을 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0721] 3. 실시양태 1에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.015, 0.02, 0.025, 0.03, 0.033, 0.035, 0.04, 0.045, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량% 화합물 1을 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0722] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 용매가 수성이 아닌 것인 제약 조성물.

[0723] 5. 실시양태 4에 있어서, 용매가 PEG인 제약 조성물.

[0724] 6. 실시양태 5에 있어서, 용매가 PEG 400인 제약 조성물.

[0725] 7. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0726] 8. 실시양태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 85, 90, 95, 95.5, 96, 96.5, 97, 97.5, 98, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.65, 98.7, 98.75, 98.8, 98.85, 98.9, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 또는 99.5 중량% 용매를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0727] 9. 실시양태 1-8 중 어느 하나에 있어서, 보존제가 부틸화 히드록시톨루엔인 제약 조성물.

[0728] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0729] 11. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 또는 1 중량% 보존제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0730] 12. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 시트르산인 제약 조성물.

[0731] 13. 실시양태 1-11 중 어느 하나에 있어서, pH 제어제가 무수 시트르산인 제약 조성물.

[0732] 14. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 적어도 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0733] 15. 실시양태 1-13 중 어느 하나에 있어서, 캡슐이 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 065, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2,

2.25, 2.5, 2.75, 또는 3 중량% pH 제어제를 포함하는 용액으로 충전된 것인 제약 조성물.

[0734] 추가의 부형제

[0735] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients 9th Edition (또는 이전)]으로부터의 1종 이상의 부형제를 포함하는 제약 조성물로서 투여된다.

[0736] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 오일 또는 지방 성분 중에 용해 또는 분산된다. 경구 투여 시, 오일 또는 지방 성분은 소화기계에서 미세-에멀젼을 형성하여 화합물이 체내에서 보다 신속하게 흡수되도록 할 수 있다.

[0737] 특정 실시양태에서, 오일은 식용 오일, 의약 오일, 제약상 허용되는 지방 및 오일, 또는 식품-허용 지방 및 오일이다. 예를 들어, 제약상 허용되는 지방 및 오일, 또는 식품-허용 지방 및 오일은 식물성 오일, 동물성 오일, 어유 또는 미네랄 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0738] 특정 실시양태에서, 식용 오일은 중쇄 지방산 트리글리세리드, 아마란스 오일, 살구 오일, 사과 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 아몬드 오일, 아사이 베리 추출물, 아라키스 오일, 버팔로 호박 오일, 보리지씨 오일, 보리지 오일, 바바수 오일, 코코넛 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 (목화 종자 오일), 캐슈 오일, 캐롭 오일, 코리안더 오일, 카멜리아 오일 (카멜리아(Camellia) 오일), 콜리플라워 오일, 케이프 밤나무 오일, 카시스 오일, 사슴 오일, 달맞이꽃 오일, 포도 시럽 오일라 오일 (히비스쿠스 오일), 포도씨 오일, 고드 오일, 헤이즐넛 오일, 대마 오일, 케이폭 오일, 크릴 오일, 아마인 오일, 마카다미아 넛 오일, 몽골리아 오일, 모링가 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 오일, 머스타드 오일, 니거씨 오일, 올리브 오일, 오크라오 오일 히비스쿠스 오일), 팜 오일, 팜핵 오일, 땅콩 오일, 피칸 오일, 소나무 오일, 피스타치오 오일, 호박 오일, 파파야 오일, 들깨 오일 (들깨 오일), 양귀비씨 오일, 프룬 오일, 톱야자 오일, 퀴노아 오일, 평지씨 오일, 쌀배아 오일, 쌀겨 오일, 쌀 오일, 라렐만 치어 오일, 홍화(Safflower) 오일 (홍화 오일), 대두 오일, 참깨 오일, 해바라기 오일, 엉겅퀴 오일, 토마토 오일, 밀 배아 오일, 호두 오일, 수박 오일, 도코사헥사엔산 (DHA), 에이코사펜타엔산 산 (EPA), 및 그의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0739] 특정 실시양태에서, 지용성 오일은 비타민 A 오일, 비타민 D 오일, 비타민 E 오일, 비타민 K 오일, 및 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 비타민이고; 글리세로인지질, 예컨대 레시틴, 및 그의 임의의 조합이 또한 본 발명에서 지방 및 오일로서 사용될 수 있다.

[0740] 특정 실시양태에서, 본 발명의 오일은 실온에서 액체 (예컨대 지방 오일) 또는 고체 (지방 등)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 오일은 생체 내의 온도 (특히, 위의 온도, 약 37℃)에서 액체이다. 특정 실시양태에서, 지방은 많은 포화 지방산 (예를 들어, 팔미트산, 스테아르산)을 포함하고/거나, 지방 오일은 많은 불포화 지방산 (예를 들어, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산)을 함유하고; 여기서 이들 지방산 및 오일은 에스테르화될 수 있다.

[0741] 특정 실시양태에서, 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 지방산은 단쇄 지방산 (저급 지방산), 5 내지 12개의 지방산은 중쇄 지방산, 및 12개 이상의 탄소 원자를 갖는 지방산은 장쇄 지방산 (고급 지방산)으로 불린다. 탄소 원자의 수가 적은 경우 지방산은 일반적으로 높은 친수성을 갖기 때문에, 본 발명의 오일은 중쇄 지방산 (예를 들어, 중쇄 지방산 트리글리세리드, 예컨대 트리 (카프릴산 / 카프르산) 글리세롤 및 글리세릴 트리카프릴레이트) 및 장쇄 지방산을 포함한다.

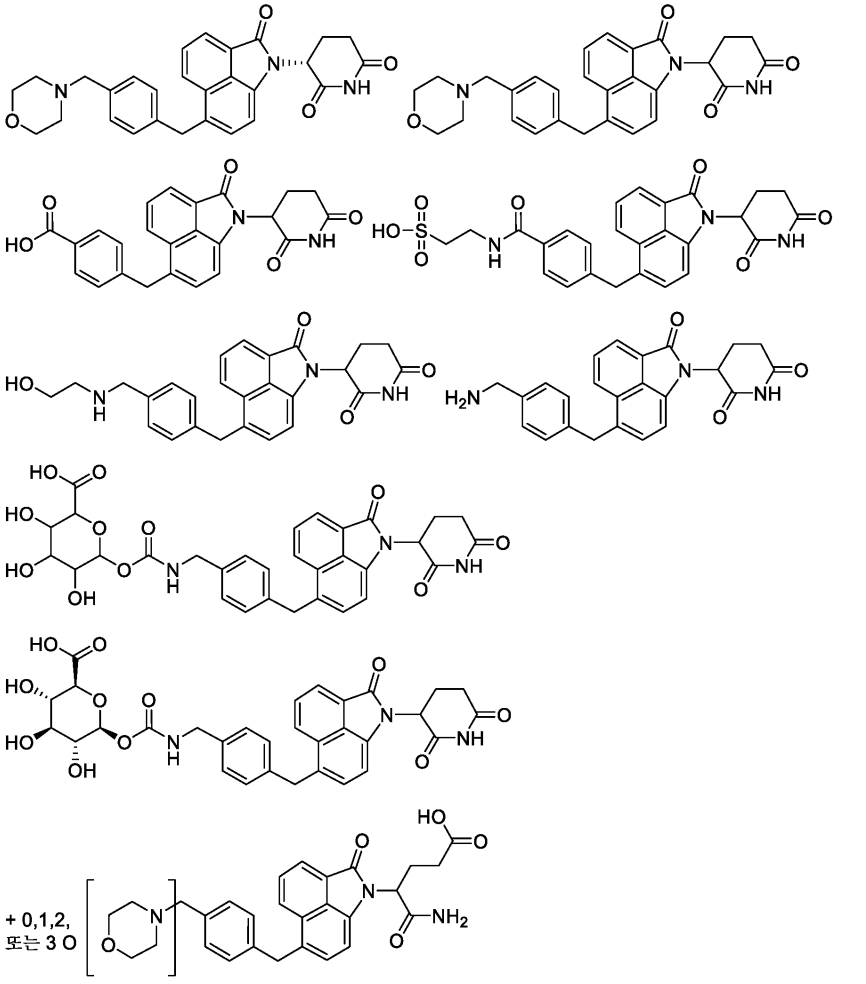
[0742] 특정 실시양태에서, 지방산은 수소화 식물성 오일과 폴리에틸렌 글리콜의 다당분해에 의해 수득된 포화 폴리글리콜화 글리세리드, 모노-, 디- 또는 트리글리세리드, 및 폴리에틸렌 글리콜의 모노- 또는 디-지방산 에스테르와 조합되어 사용된다.

[0743] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 희석제를 포함한다. 캡슐에 사용되는 희석제의 비제한적 예는 탄산칼슘, 이염기성 또는 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 락토스, 락티톨, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 소르비톨, 전분, 황산칼슘, 덱스트레이트, 덱스트린, 덱스트로스, 말토덱스트린, 에리트리톨, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 이소말트, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 만니톨, 염화나트륨, 수크로스, 술포부틸에테르 b-시클로덱스트린, 활석, 및 크실리톨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

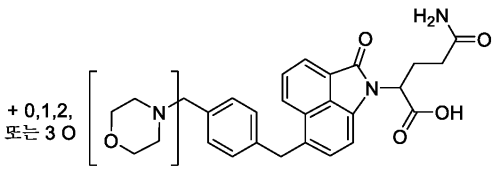
[0744] VII. 대사물

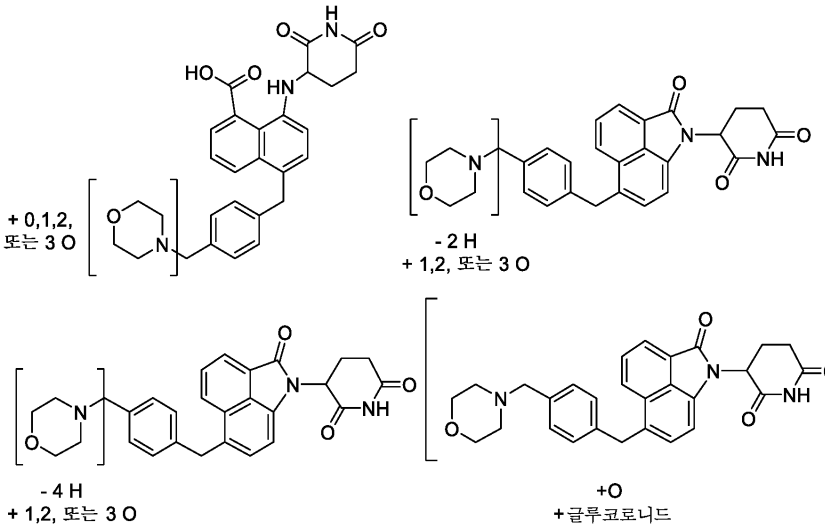
[0745] 본 발명의 특정 측면에서, 화합물 1의 대사물은 (i) 장애 중 임의의 것을 치료하기 위해 본원에 기재된 방법 중

임의의 것에서 유효량으로 그를 필요로 하는 환자에게 투여되는 활성제로서 또는 (ii) 합성 공정 중간체로서 사용된다. 화합물 1 대사물의 예는 하기와 같다:



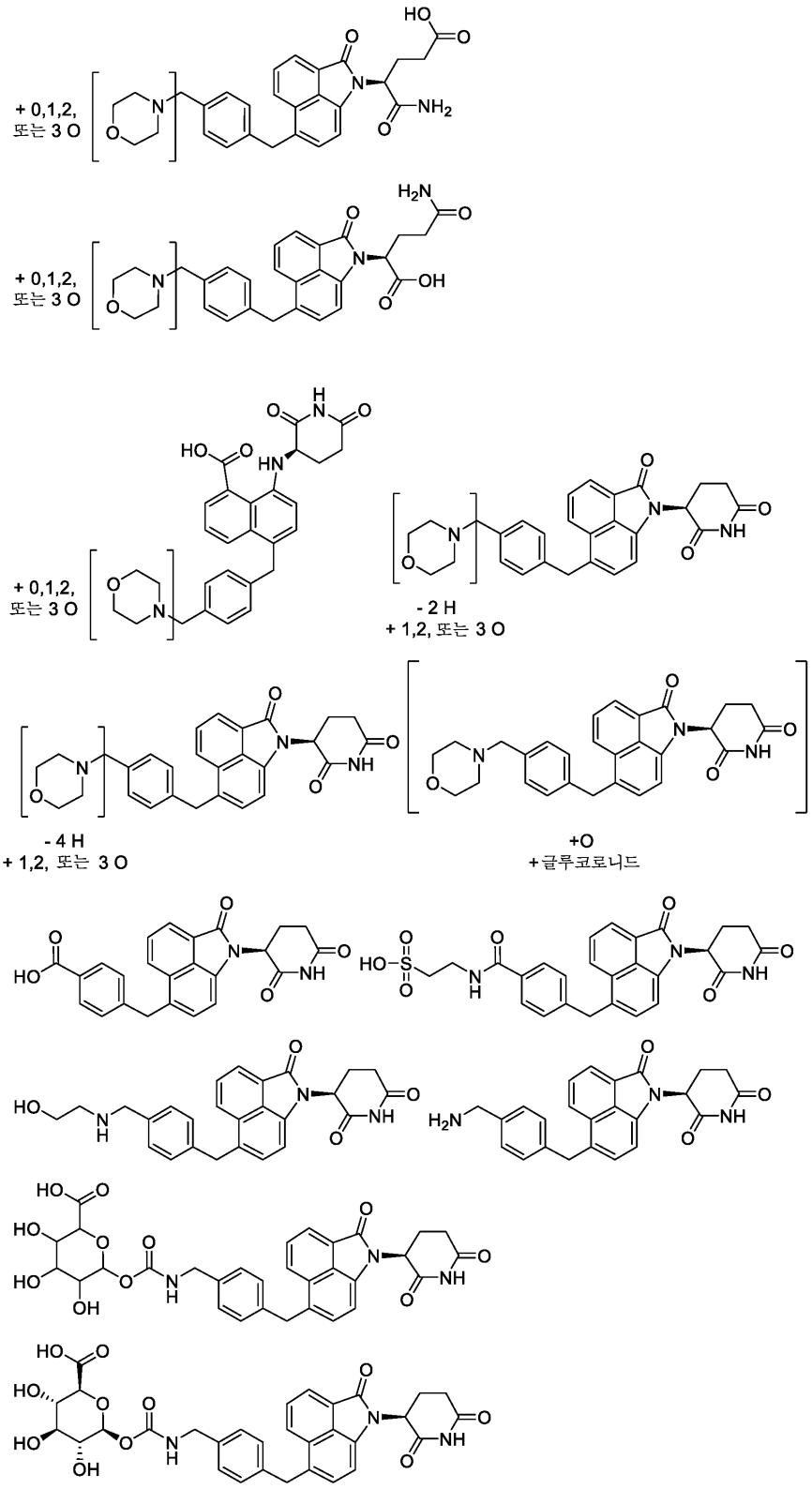
[0746]



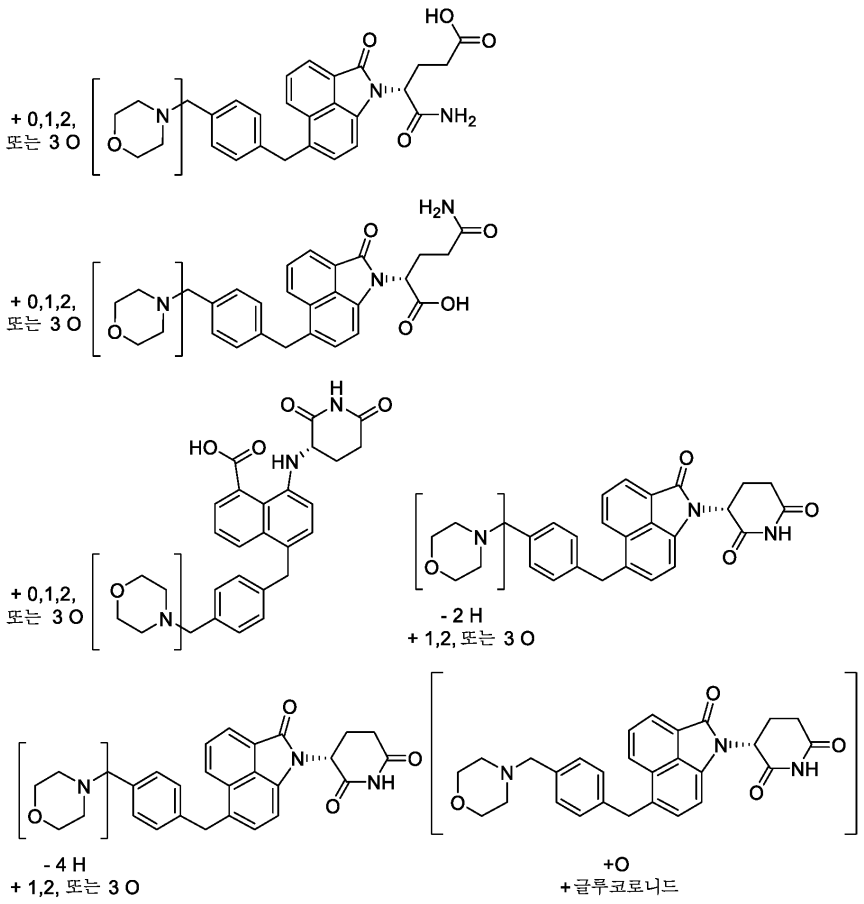


[0747]

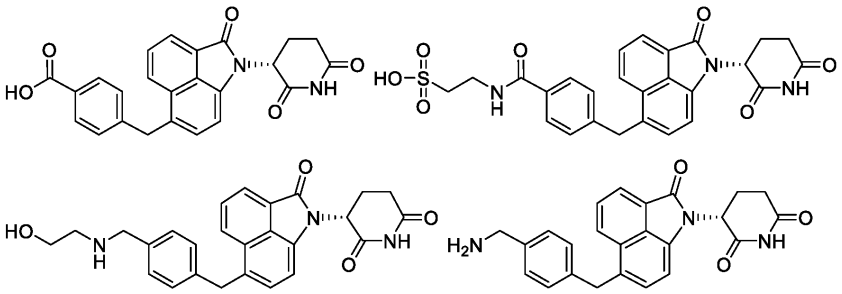
[0748] 특정 실시양태에서, 화합물 1의 대사물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로 풍부하다:

[0749] 

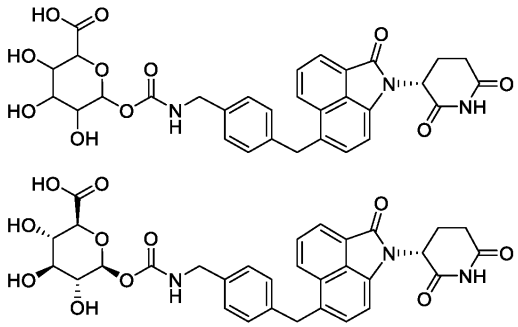
[0750]



[0751]



[0752]



[0753] 특정 실시양태에서, 화합물 1 대사물은 본원에 기재된 치료에 사용된다.

[0754] 특정 실시양태에서, 화합물 1 대사물은 화합물 1의 제조에서 중간체로서 사용된다.

[0755] VIII. 일반적 합성

[0756] 본원에 기재된 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하나의 비제한적 예에서, 개시된 화합물은 하기 반응식을 사용하여 제조될 수 있다.

[0757] 입체중심을 갖는 본 발명의 화합물은 편의상 입체화학 없이 도시될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는

순수한 또는 풍부한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 광학 활성 물질을 수득하는 방법의 예는 적어도 하기를 포함한다:

[0758] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 거울상이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기술. 이러한 기술은 별개의 거울상이성질체의 결정이 존재하는 경우에, 즉 물질이 집성체이고 결정이 시각적으로 구별되는 경우에 사용될 수 있음;

[0759] ii) 동시 결정화 - 개별 거울상이성질체를 라세미체의 용액으로부터 개별적으로 결정화시키는 기술이며, 거울상이성질체가 고체 상태의 집성체인 경우에만 가능한 기술;

[0760] iii) 효소적 분해 - 거울상이성질체와 효소의 상이한 반응 속도에 의해 라세미체를 부분적으로 또는 완전히 분리하는 기술;

[0761] iv) 효소적 비대칭 합성 - 합성의 적어도 1개의 단계가 효소적 반응을 사용하여 목적하는 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 순수한 또는 풍부한 합성 전구체를 수득하는 합성 기술;

[0762] v) 화학적 비대칭 합성 - 키랄 촉매 또는 키랄 보조제에 의해 달성될 수 있는, 생성물에서 비대칭 (즉, 키랄성)을 생성하는 조건 하에 비키랄 전구체로부터 목적하는 거울상이성질체를 합성하는 합성 기술;

[0763] vi) 부분입체이성질체 분리 - 개별 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상이성질체적으로 순수한 시약 (키랄 보조제)과 라세미 화합물을 반응시키는 기술. 이어서, 생성된 부분입체이성질체를, 키랄 보조제가 나중에 제거되는 그의 보다 뚜렷한 구조적 차이에 의해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리하여 목적하는 거울상이성질체를 수득함;

[0764] vii) 1차 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터의 부분입체이성질체를 신속하게 평형화시켜, 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 우선적인 결정화가 평형을 교란시켜 결국 원칙적으로 모든 물질이 목적하는 거울상이성질체로부터의 결정질 부분입체이성질체로 전환되도록 하는 목적하는 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액을 우세하게 생성하는 기술. 이어서, 목적하는 거울상이성질체가 부분입체이성질체로부터 방출됨;

[0765] viii) 동역학적 분해 - 이 기술은 동역학적 조건 하에 거울상이성질체와 키랄, 비-라세미 시약 또는 촉매의 불균등한 반응 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분해 (또는 부분적으로 분해된 화합물의 추가의 분해)의 달성을 지칭함;

[0766] ix) 비-라세미 전구체로부터의 거울상이성질체특이적 합성 - 목적하는 거울상이성질체를 비-키랄 출발 물질로부터 수득하는 합성 기술, 여기서 입체화학적 완전성은 합성 과정에 걸쳐 손상되지 않거나 단지 최소로만 손상됨;

[0767] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 거울상이성질체를 정지상과의 그의 상이한 상호작용에 의해 액체 이동상에서 분리하는 기술 (바이알 키랄 HPLC 포함). 고정상은 키랄 물질로 제조될 수 있거나 또는 이동상은 상이한 상호작용을 일으키는 추가의 키랄 물질을 함유할 수 있음;

[0768] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 거울상이성질체를 기체 이동상에서 고정된 비-라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 칼럼과의 상이한 상호작용에 의해 분리하는 기술;

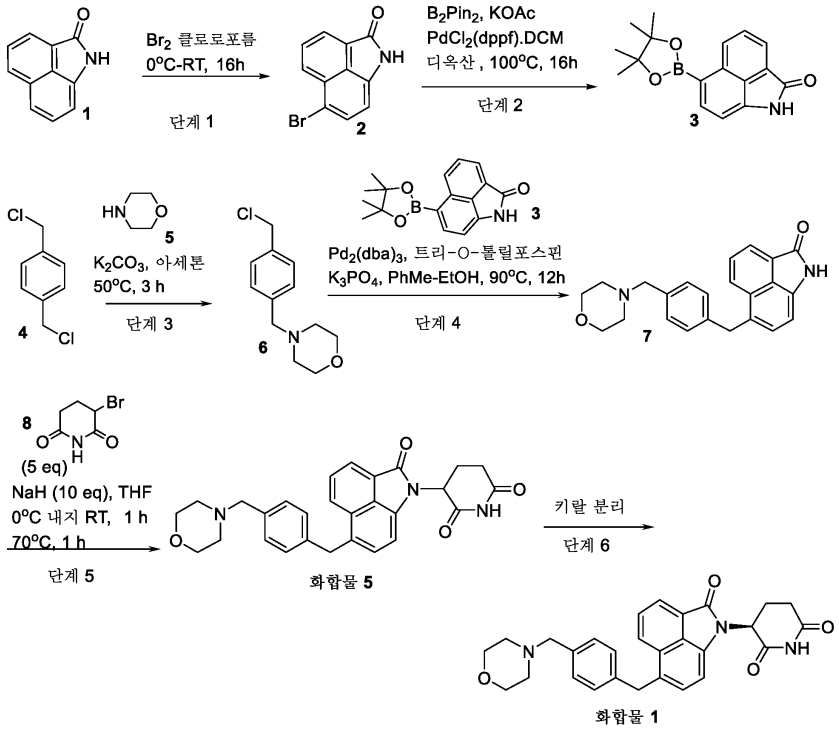
[0769] xii) 키랄 용매를 사용한 추출 - 1종의 거울상이성질체의 특정한 키랄 용매로의 우선적 용해에 의해 거울상이성질체를 분리하는 기술;

[0770] xiii) 키랄 막을 가로지르는 수송 - 라세미체를 박막 장벽과 접촉시켜 위치시키는 기술. 장벽은 전형적으로 2종의 혼화성 유체 (1종은 라세미체를 함유함)를 분리하고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력이 막 장벽을 가로지르는 우선적 수송을 유발함. 라세미체의 단지 1종의 거울상이성질체만이 통과하도록 하는 막의 비-라세미 키랄 성질의 결과로서 분리가 발생함;

[0771] xiv) 모의 이동층 크로마토그래피가 한 실시양태에서 사용된다. 매우 다양한 키랄 고정상이 상업적으로 입수가능하다.

[0772] 본 발명의 실시예

[0773] 실시예 1. 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 5) 및 거울상이성질체 1 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)의 합성



[0774]

[0775] 단계 1: 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2)의 합성: 클로로포름 (500 mL) 중 분자 브로민 (354.23 g, 2.22 mol, 113.53 mL)의 용액을 클로로포름 (2.5 L) 중 1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1) (250 g, 1.48 mol)의 교반 현탁액에 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 물 중 티오황산나트륨의 포화 용액에 부었다. 형성된 황색 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 물로 세척하고, 펜탄으로 세척하고, 톨루엔으로 스트리핑하여 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2) (350 g, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 타르손 플라스틱 병 내에 주위 온도에서 저장하였다.

[0776] LC MS: ES+2 (248.2 및 250.2).

[0777] 단계 2: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (3)의 합성: 비스(피나콜레이토) 디보론 (30.71 g, 120.93 mmol)에 이어서 잘 건조된 아세트산칼륨 (23.74 g, 241.86 mmol, 15.12 mL)을 1,4 디옥산 (500 mL) 중 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2) (20 g, 80.62 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 반응물을 아르곤으로 15분 동안 잘 탈기하였다. 이어서, $Pd_2(dba)_3$ (6.58 g, 8.06 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 실온 (RT)으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (1 L)로 세척하였다. 이어서, 합한 여과물을 냉수 (3X 300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (3) (23 g, 46.76 mmol, 58.00% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였으며, 이를 둥근 바닥 플라스크 내에 냉장고 내에서 5℃에서 저장하였다. 이를 추가 정제 없이 진행시켰다.

[0778] LC MS: ES+ 295.7.

[0779] 단계 3: 4-(4-(클로로메틸)벤질)모르폴린 (6)의 합성: 분석 등급 아세톤 (15 mL) 중 모르폴린 (5) (8 g, 91.83 mmol, 8.03 mL)의 교반 용액에 실온에서 99% 무수 탄산칼륨 (12.69 g, 91.83 mmol, 5.54 mL)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 20분 동안 가열하였다. 이어서, 1,4-비스(클로로메틸)벤젠 (4) (16.07 g, 91.83 mmol, 11.32 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 가열을 3시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC 및 LCMS에 의해 모니터링함), 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 이에 따라 수득된 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)에 녹이고, 물 (3x25 ml) 및 염수 (2x15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헥산 중 10-30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]모르폴린 (6) (10 g, 44.30 mmol, 48.25% 수율)을 무색 점착성 고체로서 수득하였으며, 이를 둥근 바닥 플라스크 내에 냉장고 내에서 5℃에서 저장하였다.

[0780] LC MS: ES+ 226.2.

[0781] 단계 4: 6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (7)의 합성: 에탄올 (20 mL) 및 톨루엔 (40 mL)의 혼합물 중 4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]모르폴린 (6) (8 g, 35.44 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (3) (20.92 g, 70.89 mmol)의 잘 탈기된 용액에 무수 삼염기성 인산칼륨 (22.57 g, 106.33 mmol)을 첨가한 후, 트리-o-톨릴 포스핀 (2.16 g, 7.09 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (3.25 g, 3.54 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (LCMS에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 이어서, 합한 여과물을 물 (3 x 50 mL) 및 염수 (2 x 40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 0-20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 6-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (7) (6.5 g, 17.59 mmol, 49.63% 수율)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 타르손 플라스틱 병 내에 주위 온도에서 저장하였다.

[0782] LC MS: ES+ 359.3.

[0783] 단계 5: 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온의 합성: 건조 THF (50 mL) 중 6-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (7) (4.8 g, 13.39 mmol)의 빙냉 용액에, 온도를 < 5℃에서 유지시키면서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (3.08 g, 133.92 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결되면, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 여기에 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (8) (12.86 g, 66.96 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC로부터 입증됨), 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 빙냉수 (40 mL)로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 2.5% MeOH)에 의해 정제하여 3-[6-[[4-(모르폴리노메틸)페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 화합물 5 (4 g, 8.36 mmol, 62.44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 둥근 바닥 플라스크 내에 냉장고 내에서 5℃에서 저장하였다.

[0784] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 12.36, 4.76 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.51 (br s, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.28 (br s, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H);

[0785] LC MS: ES+ 470.2.

[0786] 단계 6: 키랄 분리: R- 및 S-3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조: 3.8 g의 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 화합물 5를 하기 키랄 정상 정제용 HPLC 방법에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 분획을 먼저 감압 하에 개별적으로 증발시켜 고체 덩이를 수득하였다. 이어서, 고체를 아세토니트릴 및 물의 혼합물 (2:3) 중에 현탁시킨 다음, 아세토니트릴-물 혼합물이 응고될 때까지 드라이 아이스/아세톤 조에 넣었다. 이어서, 동결된 혼합물을 동결건조기로 20시간 동안 동결 건조시켜 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 화합물 1 (제1 용리 피크, 체류 시간 = 9.33분, 'S' ABS) (1.3 g, %ee 99.9)을 수득하였다.

[0787] 정제용 키랄 HPLC 방법:

[0788] 칼럼: 키랄팩 IC (20 x 250 mm), 5μ

[0789] 검출기 파장: 258 nm

[0790] 주입 부피: 500 μL

[0791] 유량: 18 ml/분

[0792] 칼럼 온도: NA

[0793] 샘플 온도: NA

[0794] 실행 시간: 25분

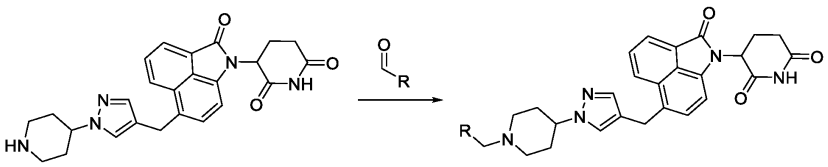
[0795] 희석제: 이동상

[0796] 니들 세척: DCM

[0797] 밀봉 세척: NA

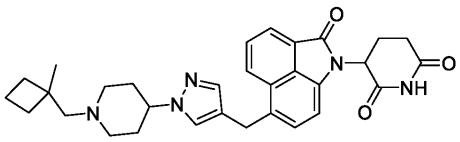
[0798] 이동상: DCM 500 mL 및 이소프로필 알콜 500 mL을 혼합하고, 초음파처리하여 탈기시켰다.

[0799] 실시예 2. 화합물 2, 화합물 7, 화합물 9, 및 화합물 13의 합성

[0800] 

[0801] THF (6 mL/mmol) 중 아민 (1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (2.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, 알데히드 (1.0 당량), 페닐실란 (1.0 당량) 및 디부틸주석디클로라이드 (1.2 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액, 물 (x3), 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 칼럼에 의해 DCM 중 3% 메탄올로 용리시키면서 정제하여 최종 화합물을 수득하였다.

[0802] 화합물 2:

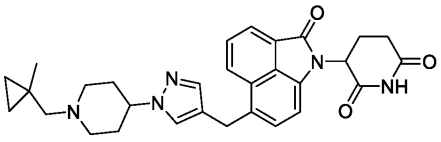
[0803] 

[0804] 황색 고체, 3.8 g, 71.92% 수율, 99.49% 순도.

[0805] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99-3.96 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 3H), 1.99-1.69 (m, 8H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.13 (s, 3H);

[0806] LC MS: ES+ 526.4.

[0807] 화합물 7:

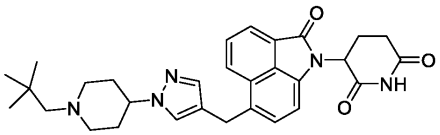
[0808] 

[0809] 황색 고체, 119.0 mg, 43.26% 수율, 96.88% 순도.

[0810] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.64 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00-3.99 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.11-2.10 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.26-0.21 (m, 4H);

[0811] LC MS: ES+ 512.3.

[0812] 화합물 9:



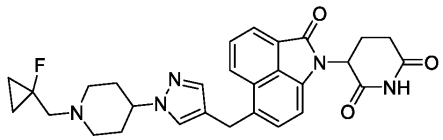
[0813]

[0814] 황색 고체, 75.0 mg, 42.55% 수율, 97.14% 순도.

[0815] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.32 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.76 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.54 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 3H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 1H), 0.83 (s, 9H);

[0816] LC MS: ES+ 514.7.

[0817] 화합물 13:



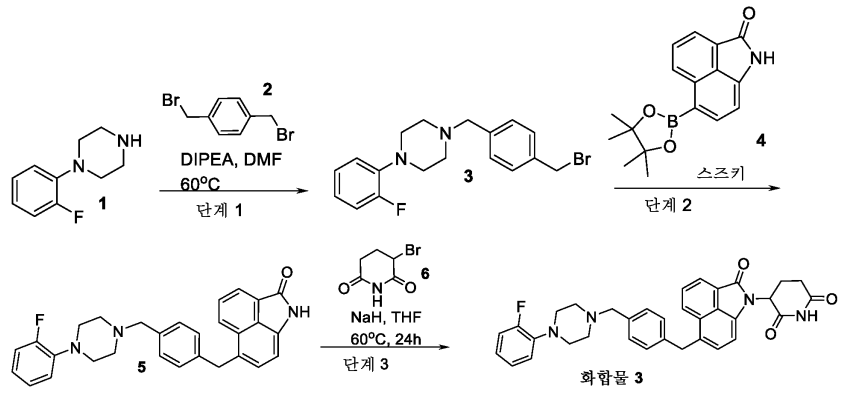
[0818]

[0819] 황색 고체, 100.0 mg, 59.76% 수율, 96.30% 순도.

[0820] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 3H), 2.80-2.62 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 4H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H);

[0821] LC MS: ES+ 516.3.

[0822] 실시예 3. 3-[6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 (화합물 3)의 합성



[0823]

[0824] 단계 1: 1-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]-4-(2-플루오로페닐)피페라진 (3)의 합성: 건조 등급 DMF (5 mL) 중 1-(2-플루오로페닐)피페라진 (1) (2 g, 11.10 mmol)의 교반 용액에, DIPEA (4.30 g, 33.29 mmol, 5.80 mL)에 이어서 1,4-비스(클로로메틸)벤젠 (2) (3.89 g, 22.19 mmol, 2.74 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 60 ℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (LC MS로부터 입증됨), 빙냉수 (25 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기부를 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 1-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]-4-(2-플루오로페닐)피페라진 (3) (3 g, 8.47 mmol, 76.31% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0825] LC MS: ES+ 319.4.

[0826] 단계 2: 6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (5)의 합성: 에탄올 (1 mL) 및 톨루엔 (2 mL) 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (4) (500 mg, 1.68 mmol) 및 1-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]-4-(2-플루오로페닐)피페라진 (3) (536.10 mg, 1.68 mmol)의 교반 용액에 인산삼칼륨 (892.33 mg, 4.20 mmol)에 이어서 0.5 ml 물을 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 10분에 걸쳐 탈기시켰다. 이어서, 트리스-o-톨릴포스판 (102.36 mg, 336.31 umol) 및 (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온 팔라듐 (153.98 mg, 168.15 umol)을 이 반응물에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 수집하고, 물 (2 x 20 mL)/염수 (20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헥산 중 0-40% 에틸아세테이트)에 의해 정제하여 6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (5) (280 mg, 539.49 umol, 32.08% 수율, 87% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

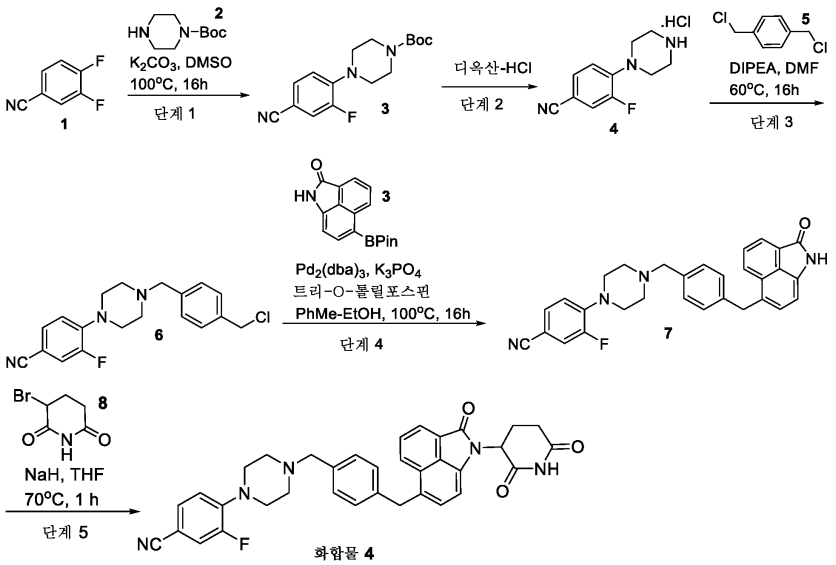
[0827] LC MS: 452.4.

[0828] 단계 3: 3-[6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온의 제조: 건조 THF (8 mL) 중 6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 5 (80 mg, 177.17 umol)의 빙냉 용액에, 온도를 < 5℃에서 유지시키면서 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (오일 분산액 중) 60% 분산액 (67.89 mg, 1.77 mmol, 60% 순도)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 여기에 3-브로모피페리딘-2,6-디온 6 (170.10 mg, 885.87 umol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC로부터 입증됨), 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 빙냉수 (40 mL)로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 3% MeOH)에 의해 정제하여 3-[6-[[4-[[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]메틸]페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 화합물 3 (20 mg, 34.69 umol, 19.58% 수율, 97.59% 순도)을 수득하였다.

[0829] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 3H), 7.0-6.93 (br m, 2H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.76 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.96 (br s, 5H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.50 (br s, 4H), 2.10-2.09 (m, 1H);

[0830] LC MS: ES+ 563.5.

[0831] 실시예 4. 4-[4-[[4-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-6-일]메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (화합물 4)의 합성



[0832]

[0833] 단계-1: tert-부틸 4-(4-시아노-2-플루오로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (3)의 합성: DMSO (80 mL) 중

3,4-디플루오로벤조니트릴 (1) (13 g, 93.46 mmol)의 교반 용액에, 탄산칼륨 (19.37 g, 140.18 mmol, 8.46 mL) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2) (19.15 g, 102.80 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 100 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 냉각되도록 하고, 여기에 물 (500 ml)을 첨가하였다. 이어서, 형성된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 4-(4-시아노-2-플루오로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (3) (20 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0834] LC MS: ES+ 306.2.

[0835] 단계-2: 3-플루오로-4-피페라진-1-일-벤조니트릴 히드로클로라이드 염 (4)의 합성: 디옥산 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(4-시아노-2-플루오로-페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (3) (20 g, 65.50 mmol)의 교반 용액에 디옥산-HCl (65.50 mmol, 50 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 수득된 고체를 에테르로 연화처리하여 3-플루오로-4-피페라진-1-일-벤조니트릴; 히드로클로라이드 (4) (17 g, 88% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0836] LC MS: ES+ 206.4.

[0837] 단계-3: 4-[4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (6)의 합성: DMF (75 mL) 중 3-플루오로-4-피페라진-1-일-벤조니트릴; 히드로클로라이드 (4) (15 g, 62.06 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (24.06 g, 186.19 mmol, 32.43 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 1,4-비스(클로로메틸)벤젠 (5) (10.86 g, 62.06 mmol, 7.65 mL)을 1 부분으로 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이와 같이 하여 수득한 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헥산 중 10-30% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (6) (7 g, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0838] LC MS: (Es, ES+2) 344.2, 346.4.

[0839] 단계-4: 3-플루오로-4-[4-[[4-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-6-일)메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]벤조니트릴 (7)의 합성: 에탄올 (30 mL) 및 톨루엔 (60 mL) 중 4-[4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 (6) (7 g, 20.36 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (3) (9.08 g, 30.54 mmol)의 잘 탈기된 용액에, 무수 삼염기성 인산칼륨 (10.80 g, 50.90 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리-o-톨릴 포스핀 (1.24 g, 4.07 mmol) 및 Pd2(dba)3 (1.86 g, 2.04 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (LCMS에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: 헥산 중 0-40% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3-플루오로-4-[4-[[4-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-6-일)메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]벤조니트릴 (7) (5.5 g, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0840] LC MS: ES+ 477.4.

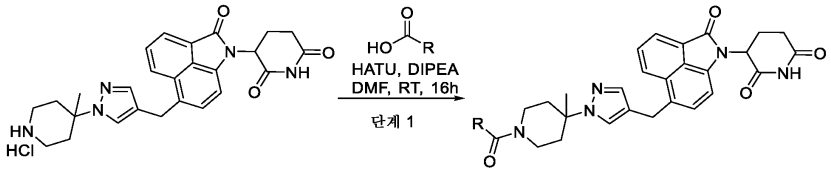
[0841] 단계-5: 4-[4-[[4-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-6일]메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴의 합성: 건조 THF (30 mL) 중 플루오로-4-[4-[[4-[(2-옥소-1H-벤조[cd]인돌-6-일)메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]벤조니트릴 (7) (5.5 g, 11.54 mmol)의 냉각된 용액에, 온도를 < 5℃에서 유지시키면서 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (2.65 g, 115.41 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 끝나면, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 여기에 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (8) (11.08 g, 57.71 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC로부터 입증됨), 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 빙냉수의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 100mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 30-100% EtOAc)에 의해 정제하여 4-[4-[[4-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-옥소-벤조[cd]인돌-6-일]메틸]페닐]메틸]피페라진-1-일]-3-플루오로-벤조니트릴 화합물 4 (4.4 g, 63% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0842] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.66 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 12.64, 4.84 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.49 (s, 2H),

3.12 (br s, 4H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.45 (br s, 4H), 2.10-2.07 (m, 1H);

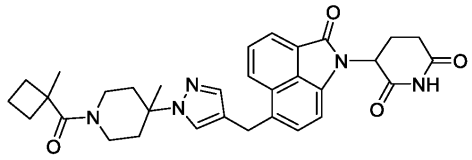
[0843] LC MS: ES+ 588.48.

[0844] 실시예 5. 아미드 커플링 조건

[0845] 

[0846] DMF (6 mL/mmol) 중 아민 및 산의 등몰 혼합물에 0℃에서 HATU (1.5 당량) 및 DIPEA (5.0 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액, 물 (x3), 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 칼럼에 의해 DCM 중 2% 메탄올로 용리시키면서 정제하였다.

[0847] 화합물 6:

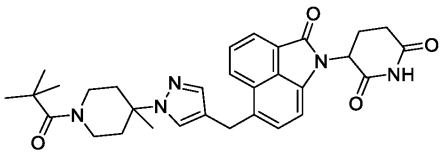
[0848] 

[0849] 황색 고체, 110 mg, 48.55% 수율, 98.94% 순도.

[0850] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.39 (d, J = Hz, 1H), 8.08 (d, J = Hz, 1H), 7.82 (t, J = Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = Hz, 1H), 5.43 (dd, J = Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.29-3.28 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H);

[0851] LC MS: ES+ 554.2.

[0852] 화합물 11:

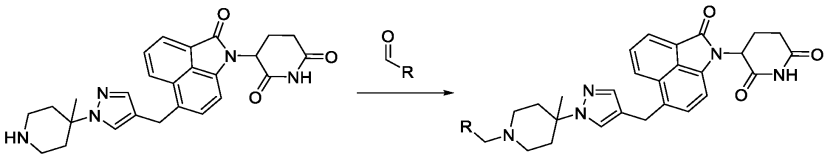
[0853] 

[0854] 황색 고체, 120 mg, 43.48% 수율, 99.32% 순도.

[0855] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.27-2.26 (m, 2H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.16 (s, 9H);

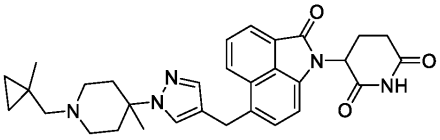
[0856] LC MS: ES+ 542.2.

[0857] 실시예 6. 화합물 8 및 화합물 10의 합성

[0858] 

[0859] THF (6 mL/mmol) 중 아민 (1.0 당량)의 교반 용액에 0℃에서 트리에틸아민 (2.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, 알데히드 (1.0 당량), 페닐실란 (1.0 당량) 및 디부틸주석디클로라이드 (1.2 당량)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액, 물 (x3), 및 염수로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 조 물질을 콤비플래쉬 이스코 칼럼에 의해 DCM 중 3% 메탄올로 용리시키면서 정제하였다.

[0860] 화합물 8

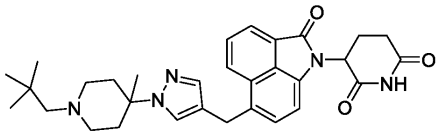
[0861] 

[0862] 황색 고체, 130.0 mg, 60.22% 수율, 98.59% 순도.

[0863] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.11 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.88 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.00 (s, 3H);

[0864] LC MS: ES+ 526.6.

[0865] 화합물 10:

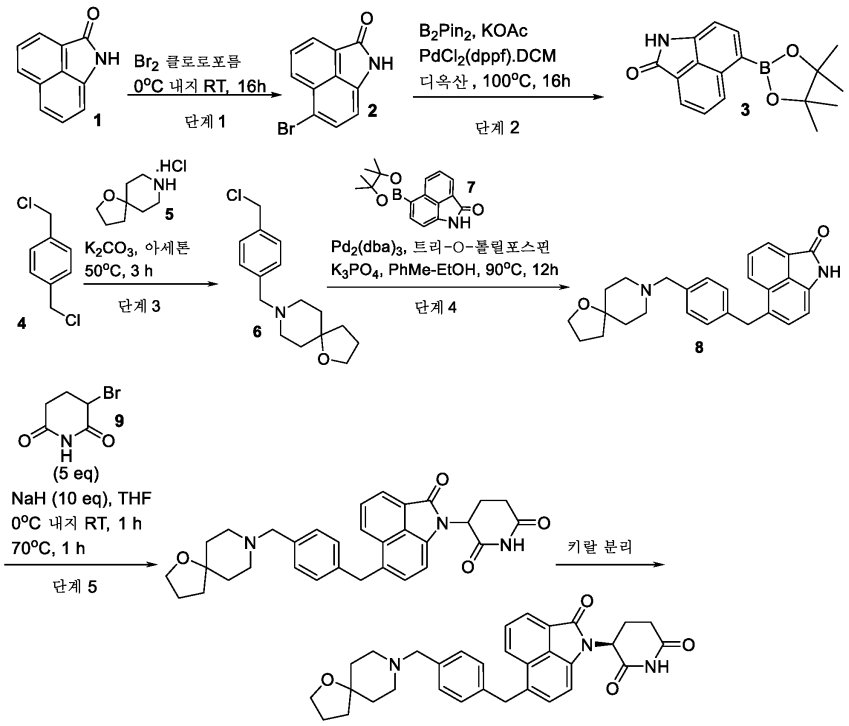
[0866] 

[0867] 황색 고체, 130.0 mg, 57% 수율, 94.32% 순도.

[0868] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.62 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 12.64, 4.88 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.33-2.29 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.81 (s, 9H);

[0869] LC MS: ES+ 528.5.

[0870] 실시예 7. 3-(6-(4-((1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 12)의 합성



화합물 **12**

[0871]

[0872] 단계 1: 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2)의 합성: 클로로포름 (2.5 L) 중 1H-벤조[cd]인돌-2-온 (1) (250 g, 1.48 mol)의 교반 현탁액에, 클로로포름 (500 mL) 중 분자 브로민 (354.23 g, 2.22 mol, 113.53 mL)의 용액을 0℃에서 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응물을 물 중 티오황산나트륨의 포화 용액에 부었다. 형성된 황색 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 물로 세척하고, 펜탄으로 세척한 다음, 톨루엔으로 스트리핑하여 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2) (350 g, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0873] LC MS: ES+2 (248.2 및 250.2).

[0874] 단계 2: 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온의 합성: 1,4-디옥산 (1 L) 중 6-브로모-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (2) (100 g, 403.10 mmol)의 교반 용액에 비스(피나콜레이토)디보론 (153.55 g, 604.66 mmol)에 이어서 잘 건조된 아세트산칼륨 (118.68 g, 1.21 mol, 75.60 mL)을 첨가하였다. 생성된 반응물을 아르곤으로 15분 동안 잘 탈기하였다. PdCl2(dppf).DCM (32.92 g, 40.31 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (TLC에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서, 합한 여과물을 냉수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (3) (110 g, 64% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 진행시켰다.

[0875] LC MS: ES+ 295.7.

[0876] 단계 3: 8-(4-(클로로메틸)벤질)-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (6)의 합성: 건조 등급 아세톤 (50 mL) 중 1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸;히드로클로라이드 (5) (5 g, 28.14 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (3.64 g, 28.14 mmol, 4.90 mL)에 이어서 99% 무수 탄산칼륨 (11.67 g, 84.43 mmol, 5.10 mL)을 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50℃에서 20분 동안 가열하였다. 이어서, 1,4-비스(클로로메틸)벤젠 (4) (9.85 g, 56.28 mmol, 6.94 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 가열을 3시간 동안 계속하였다. 반응이 완결된 후 (TLC 및 LCMS에 의해 모니터링함), 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 이에 따라 수득된 고체를 에틸 아세테이트 (20 mL)에 녹이고, 물 및 염수 (x3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 8-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (6) (4.68 g, 16.56 mmol, 58.84% 수율, 99% 순도)을 무색 점착성 고체로서 수득하였다.

[0877] LC MS: ES+ 280.4.

[0878] 단계 4: 6-(4-((1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)벤질)벤조[cd]인돌-2(1H)-온 (8)의 합성: 에탄올 (20.0 mL) - 톨루엔 (40.0 mL) 중 8-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]-1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (6) (4.68 g, 16.73 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (7) (9.87 g, 33.45 mmol)의 잘 탈기된 용액에, 무수 삼염기성 인산칼륨 (10.65 g, 50.18 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리-o-톨릴 포스핀 (1.02 g, 3.35 mmol) 및 Pd2(dba)3 (1.53 g, 1.67 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완결된 후 (LCMS에 의해 모니터링함), 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 여과물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배: DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하여 6-[[4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일메틸)페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (8) (2.83 g, 6.17 mmol, 36.91% 수율, 90% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0879] LC MS: ES+ 413.0.

[0880] 단계 5: 3-(6-(4-((1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온의 합성: 건조 THF (20 mL) 중 6-[[4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일메틸)페닐]메틸]-1H-벤조[cd]인돌-2-온 (8) (2.83 g, 6.86 mmol)의 빙냉 용액에, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60% 분산액) (2.63 g, 68.60 mmol, 60% 순도)을 조금씩 첨가하였다. 온도를 < 5℃로 유지시켰다. 첨가가 끝나면, 생성된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 여기에 3-브로모피페리딘-2,6-디온 (9) (6.59 g, 34.30 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 용액을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 완결된 후 (TLC에 의해 입증됨), 반응 혼합물을 다시 0℃로 냉각시키고, 빙냉수로 켄칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르 / 펜탄으로 세척하여 라세미체를 수득하였으며, 이어서 이를 키랄 분리하여 (S)-3-[6-[[4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일메틸)페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 화합물 12 (2.7 g, 5.15 mmol, 75.1% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0881] LC MS: ES+ 524.3.

[0882] 단계 6: 키랄 분리: 3-(6-(4-((1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온 1.2 g을 하기 키랄 정상 정제용 HPLC 방법에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 분획을 먼저 감압 하에 개별적으로 증발시켜 고체 덩이를 수득하였다. 이어서, 고체를 아세토니트릴 및 물의 혼합물 (2:3) 중에 현탁시키고, 이를 아세토니트릴-물 혼합물이 응고될 때까지 드라이 아이스/아세톤 조에 유지시켰다. 이어서, 동결된 혼합물을 동결건조기로 20시간 동안 동결 건조시켜 3-[6-[[4-(1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일메틸)페닐]메틸]-2-옥소-벤조[cd]인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 화합물 12 (제1 용리 피크, RT = 6.29분 'S' ABS) (420 mg, %ee 99.28)를 수득하였다.

[0883] 정제용 키랄 HPLC 방법:

[0884] 칼럼: 키랄팩 IC (20 x 250 mm), 5μ

[0885] 검출기 파장: 224 nm

[0886] 주입 부피: 500 μL

[0887] 유량: 18 ml/분

[0888] 칼럼 온도: NA

[0889] 샘플 온도: NA

[0890] 실행 시간: 20분

[0891] 희석제: 이동상

[0892] 니들 세척: DCM

[0893] 밀봉 세척: NA

[0894] 이동상: DCM 600 mL 및 이소프로필 알콜 400 mL을 혼합하고, 초음파처리하여 탈기시켰다.

[0895] 일반적 실험 정보:

[0896] 하기 실시예에 기재된 다양한 세포주를 표 1에 기재된 바와 같이 입수하고 배양하였다.

[0897] 표 1. 세포주의 판매업체 및 배양 조건

세포주	판매업체	카탈로그 번호	배양 조건
NCI-H929	ATCC	CRL-9068	RPMI-1640, 10% FBS, 0.05 mM 2-메르캅토에탄올
KI-JK	ATCC	CRL-9068	RPMI-1640, 10% FBS
DL-40	JCRB	JCRB1337	RPMI-1640, 20% FBS
TMD8	상하이 롱보 바이오테크 컴파니 리미티드	CVCL_A442	RPMI-1640, 10% FBS
RPMI-8226	ATCC	CCL-155	RPMI-1640, 10% FBS
MM1.S-Luc	ATCC	CRL-2947	RPMI+ 10% FBS 및 1000ng/mL 퓨로마이신

[0898]

[0899] 실시예 8 화합물 1의 독특한 특성

[0900] MM 및 ALCL 종양 보유 연구에서의 바이오마커 평가는 둘 다의 IKZF1/3의 화합물 1에 의한 심층 분해 (>75%)를 24시간의 지속기간으로 나타내었다. 화합물 1은 포말리도미드에 대해 저항성인 MM 동물 모델에서 효과적이었다. RPMI-8226 인간 MM 종양 이종이식편을 보유하는 마우스는 17일 동안 포말리도미드 (3000 μg/kg/일, 임상적으로 관련된 용량)로 처리한 경우에 반응을 나타내지 않았고, 화합물 1을 그러한 동물에게 100 μg/kg/일로 투여한 경우에는 신속한 종양 퇴행이 발생하였다.

[0901] 확립된 RPMI-8226 이종이식편을 보유하는 CB17 SCID 마우스에게 포말리도미드 (3000 μg/kg/일)를 3주 동안 매일 PO 요법으로 투여하였다. 이어서, 포말리도미드 처리를 정지하고, 마우스를 화합물 1 (100 μg/kg/일)로 2주 동안 매일 요법으로 처리하였다. 데이터는 평균 종양 부피 ± SEM으로 표현된다.

[0902] 단일 MM 종양 보유 연구에서, 화합물 1 단독은 퇴행을 달성하였지만; 덱사메타손 (5 mg/kg, QW)과 화합물 1 (10 μg/kg/일)의 조합물은 화합물 1 단독 또는 덱사메타손 단독과 비교하여 더 긴 퇴행 지속성을 달성하였다.

[0903] 인간 세레블론과 비교하여 입체 장애를 유발하고 IKZF1/3의 동원을 막는 마우스 세레블론에서의 단일 아미노산 차이로 인해, IKZF1/3은 탈리도미드 또는 그의 IMiD® 유사체로 처리된 마우스 세포에서 분해되지 않는다. 화합물 1에 의한 IKZF1 분해의 정도에 기초하여 IND 가능-독성 연구를 위한 관련 종을 확인하기 위해, 마우스, 래트, 개, 및 원숭이의 말초 혈액 세포 (PBMC)에서 생체외 연구를 수행하였다. IKZF1은 마우스 또는 래트 세포에서 화합물 1에 의해 분해되지 않았고, 따라서, 래트는 인간 위험 평가를 위한 약리학상 관련 종으로 간주할 수 없었지만, 이는 독성 시험에 널리 사용되고 실질적인 과거 독성학 데이터베이스가 이용가능하기 때문에 독성학적 연구를 위한 설치류 종으로서 선택하였다. 화합물 1은 시노몰구스 원숭이 세포에서 IKZF1/3을 분해하는데 고도로 효과적이었지만, 개 세포에서는 IKZF1/3에 대해 효과가 없었다. 따라서, 시노몰구스 원숭이를 비-설치류 독성학적 연구를 위해 선택하였다.

[0904] 2차 약역학적 (PD) 연구를 수행하여 화합물 1의 오프-타겟 활성을 평가하였다. 화합물 1 (100 μg/kg)의 단일 용량의 4시간 후에 마우스로부터 단리한 ALCL 종양 이종이식편으로부터의 전반적 단백질체학 연구는 화합물 1이 고도로 선택적이며, 조직에서 검출된 >7900종의 단백질 중 오직 IKZF1/3만을 분해한다는 것을 입증하였다.

[0905] IKZF1/IKZF3 분해제의 IMiD® 부류에 의해 유도되는 최기형성에 연루되는 단백질인 Sal-유사 단백질 4 (SALL4)를 분해하는 화합물 1의 능력을 평가하기 위해 구체적 연구를 수행하였다. KELLY 신경모세포종 세포주에서, 화합물 1은 10 nM에서 SALL4의 분해를 85% 초과로 촉진하였고, 이는 화합물 1이 최기형성 잠재력을 갖는다는 것을 시사한다. 소수의 세레블론 E3 리가제 조정제는 번역 종결 인자 GSPT1의 분해를 촉진하는 것으로 제시되었다. 표적화된 세포-기반 검정으로부터, 화합물 1은 10 μM까지 G1에서 S로의 기 전이 1 (GSPT1)에 대해 유의한 효과를 갖지 않았다.

[0906] 87종의 잠재적 비의도된 분자 표적에 대한 화합물 1 (100 nM)의 특이적 결합 또는 활성에 대한 시험관내 시험은 표적이 최대 생체내 효능과 연관된 500X 유리 혈장 노출 (C_{max})에서 >50% 억제되지 않았음을 나타내었다. IKZF1 및 IKZF3이 없는 HepG2 간암 세포에서 수행된 생존율 검정은 3.3 μM까지의 농도에서 화합물 1에 의한 생존율에

대한 유의한 효과를 나타내지 않았다.

[0907] 실시예 9. 화합물 1의 효력 및 촉매 속도

[0908] 화합물 1의 효력을 NCI-H929 생존율 검정을 사용하여 결정하고, 포말리도미드와 비교하였다. 대사적-활성 세포의 존재를 신호하는 셀타이터-글로® 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 NCIH929 세포 생존율을 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 1 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. NCIH929 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 750개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군이었다. 시험 화합물로 처리된 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전(EnVision)™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. % 생존율은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 DMSO 처리된 음성 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 결과를 도 1a 및 표 2에 제시한다. 표 2에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 0.071 μM의 IC_{50}을 나타내었다. 도 1a의 데이터는 각각 n = 2인 3회의 독립적 실험에 대한 평균 ± SD로서 표현된다. 곡선 피트 및 IC_{50} 결정은 4 파라미터 회귀 분석에 의해 수행하였다. 표 1의 데이터는 IC_{50} 값의 기하 평균 및 95% 신뢰 구간이고, E_{max} 값에 대한 선형 평균 ± SD는 표시된 수의 독립적 실험에 대해 결정된 것이다.

[0909] 표 2. H929 세포 생존율 및 IKZF1 분해에 대한 화합물 1의 효과

	처리	평균 IC_{50} (nM)	IC_{50} 95% CI (nM)	평균 E_{max} (%) ± SD
H929 생존율 (96시간)	포말리도미드 (n = 14)	141	97 - 204	15.6 ± 4.2
	화합물 **1** (n = 3)	0.071	0.033 - 0.149	4.0 ± 0.5
IKZF1 분해 (1.5시간)	포말리도미드 (n = 24)	> 833	NA	55.7 ± 6.0
	화합물 **1** (n = 2)	0.27	NA	22.4 ± 3.1

[0910]

[0911] NCI-H929 IKZF1 분해에 대한 화합물 1의 효과를 또한 결정하였다. NCIH929 세포에서의 IKZF1의 내인성 발현을 CRISPR-Cas9를 사용하여 NCIH929 세포주에 N-말단 HiBiT 태그를 부가함으로써 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 1 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. HiBiT-태그부착된 IKZF1을 발현하는 NCIH929 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 15000개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 오직 배지만을 함유하는 웰은 양성 대조군이었다. 화합물 처리 후, 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 나노-글로(Nano-Glo)™ HiBiT 용해 검정 시스템 (프로메가(Promega), N3050)을 사용하여 HiBiT 신호를 결정하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. 남아있는 % IKZF1은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 음성 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 결과를 도 1b 및 표 2에 제시한다. 표 2에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 0.27 μM의 IC_{50}을 나타내었다. 도 1b의 데이터는 각각 n = 2인 2회의 독립적 실험에 대한 평균 ± SD로서 표현된다. 곡선 피트 및 IC_{50} 결정은 4 파라미터 회귀 분석에 의해 수행하였다. 표 1의 데이터는 IC_{50} 값의 기하 평균 및 95% 신뢰 구간이고, 선형 평균 ± SD는 표시된 수의 독립적 실험에 대해 결정된 것이다.

[0912] 도 29의 데이터는 CRISPR-Cas9를 사용하여 NCIH929 세포주에서 내인성으로 발현된 IKZF1에 N-말단 HiBiT 태그를 부가한 후 IKZF1 분해를 측정하는 것에 의해 생성되었다. 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 화합물 1의 경우 1 μM 및 포말리도미드의 경우 10 μM의 최고 농도로, 22 포인트, 2-배 적정으로 이중으로 첨가하였다. HiBiT-태그부착된 IKZF1을 발현하는 NCIH929 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 15000개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 오직 배지만을 함유하는 웰은 양성 대조군이었다. 화합물 처리 후, 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 1 또는 2시간 동안 인큐베이션하였다. 나노-글로™ HiBiT 용해 검정 시스템 (프로메가, N3050)을 사용하여 HiBiT 신호를 결정하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. 남아있는 % IKZF1은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 음성 대조군으로 신호를 정

규화함으로써 결정하였다. 곡선 피트 및 IC_{50} 결정은 4 파라미터 회귀 분석에 의해 수행하였다. 화합물 1은 IKZF1의 신속한 분해를 유도하여, 21 pM의 DC50으로의 1시간 처리 후에 50% 분해 및 2시간 처리 후에 > 80% 최대 분해를 발생시켰다. 포말리도미드는 1시간째에 25% 미만의 IKZF1을 분해하였고, 화합물 1은 2시간째에 포말리도미드보다 > 2000-배 더 큰 효력을 나타내었다.

[0913] 실시예 10. 전반적 단백질체학을 사용한 ALCL 종양 이종이식편에서의 화합물 1 선택성

[0914] ALCL ALK+ DL40 이종이식편을 보유하는 NOD SCI 마우스를 화합물 1 100 μg/kg으로 경구로 처리하였다. 1, 4, 24 및 48시간 처리 후, 종양 세포의 생물학적 복제물을 수거하고, PBS로 2회 세척하고, 액체 질소 중 순간 동결시켰다. 샘플을 용해 완충제 [8 M 우레아, 50 mM EPPS (pH 8.5), 50 mM NaCl, 1x 프로테아제 억제제 칵테일] 중에 재현탁시키고, 초음파처리에 의해 용해시켰다. 용해물을 최대 속도로 원심분리하고, 1시간 동안 실온에서 5 mM TCEP로 환원시킨 후, 시스테인 잔기를 15 mM 아이오도아세트아미드로 알킬화시켰다 (실온, 암실, 30분). 단백질 내용물을 메탄올-클로로포름 침전 및 후속 빙냉 아세톤 세척에 의해 2회 추출하였다. 단백질 펠릿을 8 M 우레아, 50 mM EPPS (pH 8.5) 완충제 중에 재현탁시키고, 단백질 농도를 BCA 검정에 의해 측정하였다. 이어서, 샘플을 50 mM EPPS (pH 8.5)를 사용하여 4 M 우레아로 희석하고, 엔도프로테이나제 Lys-C로 1/100 효소/단백질 비로 37℃에서 1시간 동안 소화시켰다. 이어서, 혼합물을 50 mM EPPS (pH 8.5)를 사용하여 1 M 우레아로 희석하고, 트립신을 1/50 효소/단백질 비로 첨가하였다. 반응물을 37℃에서 밤새 인큐베이션하고, 포름산 0.5% (v/v)로의 산성화에 의해 정지시켰다. 펩티드를 tC18 셉팍 고체-상 추출 카트리지 상에 로딩하고, 동결건조시켰다.

[0915] 펩티드 표지를 위해, 샘플당 100 μg의 펩티드를 200 mM EPPS (pH 8.5) 중에 1 μg/μl 농도로 제조하고, ACN을 30%의 최종 농도로 첨가한 다음, 각각의 TMT10 시약 50 μg을 첨가하였다. 실온에서 1시간 인큐베이션한 후, 반응물을 0.3% 히드록실아민으로 15분 동안 켄칭하고, 동등하게 혼합하였다. 혼합된 샘플을 tC18 셉팍 고체-상 추출 카트리지를 사용하여 탈염시키고, 동결건조시켰다. 건조된 펩티드를 5% ACN, 10 mM NH_4HCO_3 pH 8 중에 재현탁시키고, 3.5 μm 엑스브리지 펩티드 BEH C18 칼럼이 장착된 HPLC를 사용하여 염기성 pH 역상 크로마토그래피에서 분획화하였다. 96개의 분획을 수집하고, 이를 24개로 통합하고, 그 중 12개의 비인접 샘플만을 분석하였다. 샘플을 탈염시키고, 진공 원심분리를 통해 건조시키고, LC-MS/MS 분석을 위해 12μL의 5% 포름산 중에 재구성하였다.

[0916] 오비트랩 퓨전 루모스 트리비드(Orbitrap Fusion Lumos Tribid) 질량 분광계에 커플링된 이지-nLC 1200 LC 펌프에 탑재된 이지-스프레이 C18 칼럼 (2 μm 입자 크기, 250 mm 길이 x 75 μm ID)을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 각각의 샘플의 1/3 (4 μL)을 분리하였다. 펩티드를 2 내지 30% 아세토니트릴의 420분 구배를 사용하여 ~ 300 nL/분의 유량으로 분리하였다. 각각의 분석은 멀티-노치 MS3 (SPS-MS3) 스캔을 사용하여 수행하였다. 확인 및 상대적 정량화를 위해, 질량 분광계로부터 수득된 모든 RAW 파일을 SEQUEST-기반 소프트웨어를 사용하여 변환시켰다. 간략하게, 역순의 모든 단백질 서열뿐만 아니라 공지된 오염물로 구성된 데이터베이스와 연결된 인간 유니프롯 데이터베이스 (2016년 2월)에 대해 질량 스펙트럼을 검색하였다. 모든 SEQUEST 검색에서, 전구체 이온 내성은 25 ppm으로 설정되었고, 생성물 이온 내성은 0.9 Da으로 설정되었고, 이는 가변적 변형으로서 메티오닌 산화 (+15.9949 Da) 및 시스테인 카르바미도메틸화 (+57.0215 Da)를 포함한다. 리신 잔기 및 펩티드 N-말단 상의 TMT 태그 (+229.1629 Da)는 정적 변형으로서 설정되었다. 선형 판별 분석을 사용하여 펩티드-스펙트럼 매치 (PSM)를 수행하였고, 2% FDR2로 조정하였다. 신호-대-잡음 비를 추출함으로써 펩티드 강도를 정량화하고, 단백질을 2%의 최종 단백질-수준 FDR로 추가로 붕괴시켰다. 단백질 정량화 값을 추가의 분석을 위해 엑셀, 그래프패드 프리즘 7 또는 페르세우스14로 내보냈다. 생성된 데이터를 도 2a에 제시하고, 24시간 실험을 도 2b에 제시한다.

[0917] 확인된 단백질을 하기 표 3 및 표 4에 제시한다.

[0918] 표 3 4-시간 단백질체학 연구로부터 확인된 단백질

[0919]

4시간 단백질체학			
유전자 기호	총 펩티드	Log2 FC vs 비히클	P-값
IKZF1	26	-2.466	4.50E-14
IKZF3	11	-2.006	4.70E-14

[0920] 표 4 24-시간 단백질체학 연구로부터 확인된 단백질

24시간 단백질체학			
유전자 기호	총 펩티드	Log2 FC vs 비히클	P-값
MYH7	14	-2.977	9.20E-04
IKZF1	26	-2.515	1.70E-14
IKZF3	11	-1.761	1.70E-14
CKMT2	47	-1.544	1.90E-11
MYLPF	128	-1.434	1.70E-14
ATP2A1	102	-1.427	1.70E-14
TNNI2	29	-1.377	1.70E-14
MYBPC1	58	-1.366	1.70E-14
APOBEC2	8	-1.355	8.70E-07
MYL4	13	-1.344	5.30E-07
CASQ1	25	-1.333	1.70E-14
FHL1	21	-1.311	6.90E-04
ACTN2	91	-1.304	1.70E-14
MYL1	174	-1.3	1.70E-14
ZFP91	7	-1.279	4.40E-05
MYH1	274	-1.258	1.70E-14
SRL	33	-1.252	2.00E-14
CKM	125	-1.248	1.70E-14
MYH7B	84	-1.231	1.70E-14
MYOM1	47	-1.201	1.70E-14
MYH2	632	-1.188	1.70E-14
NEB	241	-1.184	1.70E-14
MYH3	49	-1.165	1.70E-14
MYBPC2	45	-1.146	1.70E-14
TPM1	36	-1.146	9.00E-14
KLHL41	13	-1.142	3.30E-08
PYGM	71	-1.139	1.70E-14
LDB3	35	-1.136	2.10E-13
JPH2	6	-1.117	4.20E-05
TTN	1070	-1.117	1.70E-14
PVALB	5	-1.105	8.50E-04
MYH13	14	-1.102	6.40E-10
ACTA1	93	-1.089	1.70E-14
TRIM72	8	-1.083	3.10E-05
MYH4	174	-1.05	1.70E-14
AK1	18	-1.041	2.70E-05
TNNC2	54	-1.035	1.70E-14

[0921]

24시간 단백질체학			
유전자 기호	총 펩티드	Log2 FC vs 비히클	P-값
SPR	9	1.088	1.20E-09
OAS1	5	1.172	1.80E-04

[0922]

[0923] 실시예 11. Ki-JK (ALK+) 세포에서의 화합물 1-유도된 이카로스 분해

[0924] 유동 세포측정법을 사용하여 이카로스 분해 특징을 평가하고, 화합물 1의 메카니즘을 평가하였다. Ki-JK 세포 (DSMZ, ACC 695)를 보르테조밉 (프로테아솜 억제제, 10 μM) 또는 MLN-4924 (네딜화 억제제, 10 μM)의 존재 및 부재 하에, 화합물 1로 사전-스폿팅된 96-웰 플레이트에 용량 반응으로 (11-포인트, 이중, 0.001-100 nM) 시딩하였다. 1.5, 3, 및 6시간째에 제조업체의 지침에 따라 FOXP3 픽스/펌(Fix/Perm) 완충제 세트 (바이오레전드(BioLegend), 421403)를 사용하여 염색하기 위해 세포를 제조하였다. IKZF1-AF488 (564867) 및 IgG1-488 (557782) (비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))을 펌 완충제 중에 1:100 희석하였다. 신호를 구아바(Guava)® 이지사이트(easyCyte)™ 유동 세포측정기를 사용하여 검출하였다. 도 3에 제시된 바와 같이, 화합물 1에 의한 시간 경과에 따른 강력한 용량 반응 분해가 관찰되었고, 6시간째에 최대 분해가 관찰되었다. 분해는 화합물 1 및 보르테조밉 또는 MLN-4924의 조합물에 의해서는 관찰되지 않았다.

[0925] 실시예 12. 혈액암에서의 화합물 1 항증식 활성

[0926] 혈액암 세포주에서의 화합물 1의 항증식 활성을 평가하고, 포말리도미드와 비교하였다. 세포를 96시간 동안 처리하고, 결과를 표 5에 제시한다. 화합물 1은 모든 세포주에서 포말리도미드보다 더 강력하고, 다중 세포주에서 5,000-배 초과로 더 활성이다.

[0927] 표 5. 혈액암 세포주에서의 화합물 1의 항증식 활성

세포주	설명	화합물 1 IC_{50} (nM)	포말리도미드 IC_{50} (nM)
OCI-LY10	ABC-DLBCL	0.03	47.7
TMD8	ABC-DLBCL	0.078	326.7
SU-DHL-2	ABC-DLBCL	4.55	> 10000
KARPASS422	GCB-DLBCL	0.189	24.4
Pfeiffer	GCB-DLBCL	1.08	> 10000
RL	GCB-DLBCL	2.32	> 10000
DOHH-2	GCB-DLBCL	2.73	1153
WSU-DLCL2	GCB-DLBCL	2.8	> 10000
SU-DHL-5	GCB-DLBCL	6.37	> 10000
Farage	GCB-DLBCL	56.3	> 10000
SU-DHL-1	ALCL	0.415	378
KIJK	ALCL	0.583	4326
DL40	ALCL	0.91	> 10000
SR	ALCL	16.2	> 10000
HuT 102	CTCL	15.4	> 10000
HH	CTCL	58	> 10000
Mino	MCL	0.194	426
Rec-1	MCL	0.353	44.8
Maver-1	MCL	12.1	> 10000
Jeko-1	MCL	43.2	> 10000
MM.1S	MM	0.036	71
OPM-2	MM	0.058	93.3
KMM-1	MM	0.059	527
H929	MM	0.073	171
MM.1R	MM	0.083	193
LP-1	MM	0.642	576

[0928]

세포주	설명	화합물 1 IC_{50} (nM)	포말리도미드 IC_{50} (nM)
RPMI 8226	MM	0.698	> 10000
KMS-26	MM	0.789	2093

[0929]

[0930] 실시예 13. 다발성 골수종에서의 화합물 1 효능

[0931] 2종의 다발성 골수종 세포주 (NCI-H929) 및 (RPMI-8226)에서의 화합물 1 효능을 4가지의 상이한 용량: 3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 및 100 μg/kg에서 평가하였다. 화합물 1을 경구로 (PO) QD (매일) 투여하였다. 화합물 1의 효능을 포말리도미드 (3000 μg/kg으로 투여됨)와 비교하였다. NCI-H929 및 RPMI-8826 세포주에서의 결과를 각각 도 4 및 5에 제시한다. 표 6은 각각의 용량에 대한 각각의 세포주에서의 실험의 통계적 유의성을 기재한다. 모든 4가지 농도의 화합물 1은 3000 μg/kg으로 투여된 포말리도미드보다 종양 부피를 더 감소시켰다.

[0932] 표 6. 비히클과 비교하여 화합물 1의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (μg/kg)	비히클과 비교하여 통계적 유의성
NCI-H929 세포		
비히클	N/A	N/A
화합물 **1**	3	0.04
화합물 **1**	10	0.0002
화합물 **1**	30	0.0004
화합물 **1**	100	0.0004
포말리도미드	3000	0.718
RPMI-8226		
화합물 **1**	3	NS
화합물 **1**	10	NS
화합물 **1**	30	0.01
화합물 **1**	100	0.009

[0933]

[0934] NCI-H929 세포의 경우, NCI-H929 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 5x10^{6}개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^{3}의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 84-267 mm^{3}의 부피 범위에 도달하면 (이식 18일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 NCI-H929 종양이 149-150 mm^{3}의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0935] 모든 작용제를 NCI-H929 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하였고, 18일 동안 투여된 비히클 군을 제외하고는, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제18일 비히클 대조군에서의 2460 mm^{3}의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[0936] RPMI-8226 MM 모델의 경우, 암컷 CB17 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2 mL 중 10x10^{6}개의 RPMI-8226 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^{3}의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 109-158 mm^{3}의 부피 범위에 도달하면 (이식 28일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 RPMI-8226 종양이 130 mm^{3}의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0937] 모든 작용제를 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 31일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제31일 비히클 대조군에서의 2211 mm^{3}의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[0938] 실시예 14. 화합물 1은 다발성 골수종 모델에서 신속한 종양 제거를 입증한다

[0939] 화합물 1을 제0일에 측정가능한 MM1.S 종양 부담을 갖는 파종성 MM1.S 다발성 골수종 종양을 갖는 암컷 NOD SCID 마우스에게 300 μg/kg으로 경구로 QD (매일) 투여하고, 3주 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 시트

레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 종양 부담을 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 투여 20일 후인 제41일이었다. 데이터는 평균 BLI ± SEM으로 표현된다.

[0940] 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 동물에게 200 라드 Co60 방사선조사기 공급원으로 방사선조사하고, 24시간 후에, 동물에게 200 μL PBS 중 1 x 107개 MM1.S-Luc를 꼬리 정맥 주사를 통해 접종하였다. 종양 부담을 영상화 분석을 사용하여 매주 2회 측정하였다. 마우스에게 15 mg/mL의 D-루시페린을 복강내로 주사하고, 1-2% 이소플루란 흡입으로 마취시켰다. 루시페린 주사 10분 후에, 마우스를 IVIS 루미나 II (퍼킨 엘머)를 사용하여 영상화하고, 총 생물발광 신호 (BLI, 광자/s)를 관심 영역 (ROI)에서 측정하였다. ROI로부터의 BLI를 정량화하고, 종양 부담의 지표로서 사용하였다. 종양 세포 접종 29일 후, 마우스를 군당 3마리의 마우스 및 평균 BLI $17x10^6$ 광자의 2개의 군으로 무작위화하였다. 도 6은 비히클이 투여된 마우스와 비교한 화합물 1이 투여된 마우스의 영상이다. 제4일, 제7일, 제11일, 제14일, 및 제18일에 영상을 찍었다. 도 8에 제시된 바와 같이, 화합물 1을 투여한 마우스의 총 생물발광 신호는 비히클을 투여한 마우스보다 유의하게 더 낮았다. 이러한 데이터를 또한 도 34에 제시한다.

[0941] 실시예 15. 포말리도미드 저항성 또는 불응성 골수종 모델에서의 화합물 1

[0942] 화합물 1을 포말리도미드에 대해 저항성인 다발성 골수종 세포주 (H929 PomR) 및 불응성 다발성 골수종 세포주 (RPMI-8226)에서 시험하였다. 결과를 도 8 (H929 PomR 세포) 및 도 9 (RPMI-8226 세포)에 제시한다.

[0943] 포말리도미드에 대해 저항성인 H929 다발성 골수종 세포 (H929 PomR)는 세포의 증식이 더 이상 억제되지 않을 때까지 계속해서 포말리도미드로 시험관내 처리하는 것에 의해 생성하였다. H929 PomR 세포를 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포의 농도로 NOD SCID 마우스의 우측 측복부에 피하로 이식하였다. 이어서, 마우스를 8개의 군으로 코호트화할 때까지 14일 동안 매일 포말리도미드 (5000 μg/kg/일)로 처리하고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다.

[0944] 하루의 약물 휴약 후에, 마우스에게 화합물 1 (100 μg/kg/일) 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg/일)를 매일 PO 요법으로 투여하였다. 둘 다의 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 평균 종양 부피 (MTV)를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제24일 포말리도미드 대조군에서의 1048 mm^3의 MTV였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 8에 제시된 바와 같이, 화합물 1을 투여한 마우스에서의 종양은 연구 과정에 걸쳐 포말리도미드를 투여한 마우스보다 더 작았다.

[0945] RPMI-8226 MM 모델의 경우, 암컷 CB17 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2 mL 중 $10x10^6$개의 RPMI-8226 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 109-158 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 28일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 RPMI-8226 종양이 130 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0946] 모든 작용제를 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, PO 투여하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 17일 동안 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 비히클 처리된 동물은 종양이 2211 mm^3의 MTV에 도달할 때까지 28일 동안 처리하였다. 포말리도미드 처리된 동물을 제18일에 시작하여 화합물 1 (100 μg/kg/일)로 전환시켰고, 추가로 21일 동안 투여하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 9에 제시된 바와 같이, 마우스를 포말리도미드로부터 화합물 1로 전환시켰을 때 종양 부피가 감소하기 시작하였다.

[0947] RPMI-8226 MM 모델의 경우, 암컷 CB17 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2 mL 중 $10x10^6$개의 RPMI-8226 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 109-158 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 28일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 RPMI-8226

종양이 130 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0948] 모든 작용제를 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 31일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제31일 비히클 대조군에서의 2211 mm^3의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 이러한 실험으로부터의 데이터를 도 35에 제시한다.

[0949] 또 다른 실험에서, 각각의 마우스에게 종양 발생을 위해 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2 mL 중 RPMI-8226 종양 세포 (10 x 10^6개)를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 성장을 연구 전반에 걸쳐 모니터링하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 측정하였고, 1 mg가 1 mm3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm3. 측정은 매주 2회였다. 마우스의 건강을 모니터링하고, 주목할 만한 임상 관찰을 기록하였다. 허용되는 독성은 연구 동안 20% 미만의 군의 평균 BW 손실 및 10마리의 처리된 동물 중 1마리 이하 또는 10%의 처리 관련 사망으로서 정의되었다.

[0950] 종양이 108-158 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 28일 후), 동물을 6개의 군으로 무작위화하였다. 확립된 피하 RPMI-8226 종양이 130 mm^3의 MTV를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다. 동물을 매주 2회 스케줄로 칭량하였다. 마우스에게 화합물 (100 μg/kg/일) 또는 포말리도미드 (3000 μg/kg/일)를 매일 PO 요법으로 투여하였다. 둘 다의 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 17일의 포말리도미드 투여 후에, 하루의 약물 휴약을 수행하고, 이러한 군의 마우스에게 제18일에 시작하여 화합물 1 (100 μg/kg/일)을 투여하였다. 체중 및 평균 종양 부피 (MTV)를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 비히클 대조군이 2211 mm^3의 MTV에 도달하였을 때였다. 이러한 실험으로부터의 데이터를 도 40에 제시한다.

[0951] 실시예 16. 림프종 세포주에서의 화합물 1

[0952] 외투 세포 이종이식 모델 (REC1) 및 DLBLC 종양 이종이식 모델 (TMD8) 둘 다에서 화합물 1을 시험하였다. 결과를 도 10 (REC1) 및 도 11 (TMD8)에 제시한다. 표 7은 각각의 용량에 대한 각각의 모델에서의 실험의 통계적 유의성을 기재한다.

[0953] 표 7. 비히클과 비교하여 화합물 1의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (μg/kg)	비히클과 비교하여 통계적 유의성
REC1 외투 세포 이종이식편 모델		
포말리도미드	3000	NS
화합물 **1**	3	NS
화합물 **1**	10	NS
화합물 **1**	30	0.04
화합물 **1**	100	0.04
TMD8 DLBCL 이종이식편 모델		
포말리도미드	3000	NS
화합물 **1**	100	<0.0001

[0954]

[0955] REC1 외투 세포 림프종 종양을 보유하는 암컷 balb/c 누드 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 누드 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 5x10^6개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 102-121 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 10일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 REC1 종양이 112 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에

처리를 시작하였다.

[0956] 모든 작용제를 REC1 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 18일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제18일 비히클 대조군에서의 1608 mm^3의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 10에 제시된 바와 같이, 종양 부피는 10, 30, 또는 100 μg/kg의 화합물 1을 투여한 마우스에서 감소하였지만, 포말리도미드를 투여한 마우스에서는 증가하였다.

[0957] 또한 TMD8 DLBCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.1mL 중 $1x10^7$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 94-238 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 12일 후), 동물을 무작위로 8개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 TMD8 종양이 187 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0958] 모든 작용제를 TMD8 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 18일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 100 μg/kg으로 투여하고, 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였다. 둘 다의 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제18일 비히클 대조군에서의 2120 mm^3의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 11에 제시된 바와 같이, 종양 부피는 화합물 1을 투여한 마우스에서 감소하였지만, 포말리도미드를 투여한 마우스에서는 증가하였다.

[0959] 실시예 17. 화합물 1은 KI-JK ALCL 종양에서 IZKF1 및 IRF4의 깊고 지속적인 손실을 유도한다

[0960] KI-JK ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 117-272 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 27일 후), 동물을 무작위로 3개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 KI-JK 종양이 195-196 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0961] 모든 작용제를 KI-JK 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 30 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제21일 비히클 대조군에서의 1339 mm^3의 MTV였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 12는 21-일 기간에 걸쳐 화합물 1 또는 포말리도미드를 투여한 마우스에서의 종양 부피의 그래프이다. 도 12에 제시된 바와 같이, 종양 부피는 화합물 1을 투여한 마우스에서 감소하였다.

[0962] 또한 KI-JK ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 약역학적 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 450 mm^3의 부피에 도달하면, 이들을 각각 4마리의 마우스로 이루어진 3개의 처리군으로 계층화하였다.

[0963] 비히클, 포말리도미드 (3000 μg/kg), 또는 화합물 1 (30 또는 100 μg/kg)의 단일 용량을 KI-JK 종양을 보유하

는 마우스에게 제공하였다. 모든 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 마우스를 희생시키고, 종양을 단일 용량의 6 및 24시간 후에 수거하였다. 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich))를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스(Pierce)™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 샘플을 IKZF1 (인비트로젠, PA5-23728) 및 IRF-4 (CST, 15106) 발현에 대해 분석하였다. IKZF1 발현을 도 13a에 제시하고, IRF-4 발현을 도 13b에 제시한다. 데이터는 비히클 대조군과 비교하여 IKZF1 또는 IRF-4의 백분율로서 표현되고, 단백질 로딩을 제어하기 위해 GAPDH 수준에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 도 13a 및 13b에 제시된 바와 같이, IKZF1 및 IRF-4의 백분율은 6-시간 및 24-시간 시점 둘 다에서 포말리도미드를 투여한 마우스와 비교하여 화합물 1을 투여한 마우스에서 더 작았다.

[0964] 실시예 18. 화합물 1은 DL-40 ALCL 종양에서 IZKF1 및 IRF4의 깊고 지속적인 손실을 유도한다

[0965] DL-40 ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 187-335 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 31일 후), 동물을 무작위로 3개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 DL-40 종양이 241-247 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0966] 모든 작용제를 DL-40 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 100, 또는 300 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제21일 비히클 대조군에서의 1110 mm^3의 MTV였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 14는 21-일 기간에 걸친 마우스에서의 종양 부피의 그래프이고, 도 14에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 포말리도미드보다 종양 부피를 감소시키는데 더 성공적이었다.

[0967] DL-40 ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 약역학적 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 324 mm^3의 부피에 도달하면, 이들을 3개의 처리군으로 계층화하였다.

[0968] 비히클, 포말리도미드 (3000 μg/kg), 또는 화합물 1 (30 또는 100 μg/kg)의 단일 용량을 DL-40 종양을 보유하는 마우스에게 제공하였다. 모든 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 비히클 대조군의 경우, 3마리의 마우스를 희생시키고, 투여 24시간 후에 종양을 수거하였다. 포말리도미드를 투여한 마우스를 투여 1, 4, 및 24시간 후에 희생시키고, 시점당 2마리의 마우스를 샘플링하였다. 화합물 1 군의 마우스를 투여 1, 4, 24, 및 48시간 후에 샘플링하고, 시점당 4개의 종양을 수집하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 도 15b에 제시된 바와 같이 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 샘플을 도 15a에 제시된 바와 같이 IKZF1 (인비트로젠, PA5-23728) 발현에 대해 분석하였다. 데이터는 비히클 대조군과 비교하여 IKZF1의 백분율로서 표현되고, 단백질 로딩을 제어하기 위해 GAPDH 수준에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다.

[0969] 실시예 19. DL-40 종양을 갖는 마우스에서의 화합물 1 효능

[0970] DL-40 ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다.

종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 135-372 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 32일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 DL-40 종양이 238-240 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다. 표 8은 비히클과 비교하여 화합물 1의 각각의 용량의 통계적 유의성을 기재한다.

[0971] 표 8. 비히클과 비교하여 화합물 1의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (μg/kg)	비히클과 비교하여 통계적 유의성
포말리도미드	3000	NS
화합물 **1**	3	0.0111
화합물 **1**	10	0.0006
화합물 **1**	30	0.0004
화합물 **1**	100	0.0004
화합물 **1**	300	0.0004

[0972]

[0973] 모든 작용제를 DL-40 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 100, 또는 300 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제21일 비히클 대조군에서의 2007 mm^3의 MTV였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 16은 21일의 과정에 걸쳐 화합물 1 또는 포말리도미드가 투여된 마우스의 종양 부피의 그래프이며, 30, 100, 및 300 μg/kg의 화합물 1이 종양 부피를 감소시킬 수 있었음을 제시한다. 도 17은 21-일 연구 기간에 걸친 마우스의 체중 변화의 그래프이다.

[0974] 실시예 20. 화합물 1은 ALCL 모델에서 IRF4의 강건한 상실 및 카스파제 3 (MoA) 및 IRF-1 (BmX)의 상승을 촉진한다

[0975] KI-JK ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 10x10^6개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 147-365 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 39일 후), 동물을 무작위로 5개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 KI-JK 종양이 257-269 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0976] 화합물 1 (100 μg/kg) 및 비히클 대조군을 KI-JK 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 제24일 비히클 대조군에서의 1885 mm^3의 MTV였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 18은 연구 과정의 종양 부피의 그래프이고, 제시된 바와 같이, 화합물 1은 종양 부피를 감소시켰다.

[0977] KI-JK ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 제2 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 10x10^6개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 450 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)에 도달하면, 이들을 2개의 군으로 계층화하였다.

[0978] 화합물 1 (100 μg/kg) 또는 비히클 대조군을 KI-JK 종양을 보유하는 마우스에게 PO 투여하였다. 화합물 1을

시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 비히클 대조군의 경우, 2마리의 마우스를 희생시키고, 단일 용량의 24시간 후에 종양을 수거하였다. 화합물 1 군의 마우스를 단일 용량 투여 4- 및 24-시간 후에 샘플링하고, 시점당 2개의 종양을 수집하였다. 추가의 마우스에게 5 또는 7일 동안 매일 투여하고, 마지막 용량 24시간 후에 종양을 수집하고, 시점당 2마리의 마우스를 샘플링하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF1 (인비트로젠, PA5-23728), IKZF3 (CST, 15103), IRF-1 (CST, 8478), IFR-4 (CST, 15106), 및 카스파제-3 (CST, 9662) 발현에 대해 분석하였다. 도 19에 제시된 바와 같이, IKZF1, IKZF3, 및 IRF-4의 백분율은 감소하였고, 카스파제-3 및 IRF-1의 농도는 증가하였다. 데이터는 비히클 대조군에서 측정된 표적 수준과 비교하여 각각의 표적의 백분율로서 표현되고, 단백질 로딩을 제어하기 위해 GAPDH 수준에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다.

[0979] 실시예 21. 화합물 1 및 이브루티닙의 조합물

[0980] TMD8 DLBCL 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $5x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 82-130 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 13일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 TMD8 종양이 107-108 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0981] 모든 작용제를 TMD8 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하였고, 개별 종양 부피가 1500 mm^3에 도달하거나 이를 초과할 때까지 매일 PO 투여하였고, 이 시점에서는 투여를 정지하고, 개별 마우스를 연구로부터 제거하였다. 화합물 1을 50 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 이브루티닙을 12.5 mg/kg으로 투여하였고, 0.5% MC+0.4% 크레모포르 EL+0.1% 소듐 라우릴 술페이트 중에 제제화하였다. 화합물 1을 또한 이브루티닙과 조합하여 그의 각각의 단일 작용제 용량으로 투여하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 모든 마우스를 연구로부터 제거한 때인 제54일이었다. 생존 분석 및 로그순위 검정 (만텔-콕스 검정)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 20은 비히클, 화합물 1, 이브루티닙, 또는 화합물 1 및 이브루티닙의 조합물을 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이고, 제시된 바와 같이, 조합물은 종양 부피를 감소시키는데 있어서 가장 효과적이었다. 도 21은 연구 과정에 걸친 마우스의 퍼센트 생존을 기재하는 그래프이다. 생존 마우스의 가장 높은 백분율은 조합물에 의해 관찰되었다. 표 9는 비히클과 비교하여 작용제의 통계적 유의성을 기재하고, 표 10은 이브루티닙 및 화합물 1과 비교하여 조합물의 통계적 유의성을 기재한다.

[0982] 표 9. 비히클과 비교하여 화합물 1, 이브루티닙, 및 조합물의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (μg/kg)	중앙 생존기간	비히클과 비교하여 통계적 유의성
비히클	NA	25	NA
화합물 **1**	50	30	0.02
이브루티닙	12500	28	NS
조합물	50 μg/kg 화합물 **1** 및 12500 μg/kg 이브루티닙	52	0.0009

[0983]

[0984] 표 10. 화합물 1 및 이브루티닙과 비교하여 조합물의 통계적 유의성

처리	중앙 생존기간	이브루티닙과 비교하여 통계적 유의성	화합물 1과 비교하여 통계적 유의성
조합물	52	0.0009	0.0005

[0985]

[0986] 실시예 22. 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물

[0987] RPMI-8226 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 108-158 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 28일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 RPMI-8226 종양이 130 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[0988] 모든 작용제를 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하였고, 개별 마우스 종양 부피가 1000 mm^3에 도달하거나 이를 초과할 때까지 투여하였으며, 이 시점에서는 마우스를 연구로부터 제거하고, 투여를 정지하였다. 화합물 1을 10 μg/kg으로 매일 PO 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 덱사메타손을 5000 μg/kg으로 1주 1회 IV 투여하였고, 염수 중에 제제화하였다. 화합물 1을 또한 덱사메타손과 조합하여 그의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 연구 종점은 TV가 1000 mm^3 초과에 도달한 때이고, 이 시점에서는 이러한 컷오프 TV에 도달한 TV를 갖는 임의의 마우스를 연구로부터 제거하였다. 마지막 마우스는 제52일에 연구로부터 제거하였다. 사용된 생존 분석은 로그순위 (만텔-콕스 검정)였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 도 22는 비히클, 화합물 1, 덱사메타손, 또는 화합물 1 및 덱사메타손의 조합물을 투여한 마우스의 종양 부피의 그래프이고, 제시된 바와 같이, 조합물은 종양 부피를 감소시키는데 있어서 가장 효과적이었다. 생존 마우스의 가장 높은 백분율은 조합물에 의해 관찰되었다 (도 23). 표 11은 비히클과 비교하여 작용제의 통계적 유의성을 기재하고, 표 12는 이브루티닙 및 화합물 1과 비교하여 조합물의 통계적 유의성을 기재한다. 이러한 데이터를 또한 도 41 및 도 42에 제시한다.

[0989] 표 11. 비히클과 비교하여 화합물 1, 덱사메타손, 및 조합물의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (μg/kg)	중앙 생존기간	비히클과 비교하여 통계적 유의성
비히클	NA	24	NA
화합물 1	10	33	0.007
덱사메타손	5000	30	NS
조합물	10 μg/kg 화합물 1 및 5000 μg/kg 덱사메타손	44	0.0007

[0990]

[0991] 표 12. 화합물 1 및 덱사메타손과 비교하여 조합물의 통계적 유의성

처리	중앙 생존기간	덱사메타손과 비교하여 통계적 유의성	화합물 1과 비교하여 통계적 유의성
조합물 (50 μg/kg 화합물 **1** 및 5000 μg/kg 덱사메타손)	44	0.001	0.03

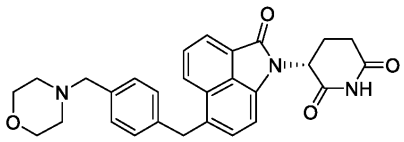
[0992]

[0993] 실시예 23. 화합물 1이 투여된 원숭이에서의 IKZF1 및 IKZF3의 농도

[0994] 1마리의 공복 수컷 시노몰구스 원숭이에게 시트레이트 완충제 중 1% 카르복시메틸셀룰로스 소듐 + 20% PEG400 중에 제제화된 화합물 1을 30 μg/kg으로 경구 위관영양에 의해 투여하였다. 표시된 시점에, 구속된 비-진정 원숭이로부터의 말초 혈관으로부터 혈액을 수집하였다. 50 uL의 전혈을 1ml PBS를 함유하는 유동 튜브에 첨가하고, 400xg에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 혈액을 1mL의 용해 완충제 중에서 실온에서 10-15분 동안 용해시키고, 400x에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. PBS (1 mL)를 각각의 튜브에 첨가하고, 400xg에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. PBS (1 mL)를 1 ul의 좀비(Zombie) NIR 염료와 함께 백혈구에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 400xg에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 고정 완충제 (1 mL)를 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 투과화 완충제 (1 mL)로 세척하고, 400xg에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 폐기하였다. 투과화 완충제 (1 mL)를 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션하고, 세포를 400xg에서 5분 동안 원심분리하고, 상청액을 제거하였다. Fc 블록 (1mL)을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. IKZF1-AF488 및 IKZF3-AF647, 또는 IgG 대조군을 첨가하고, 진탕시키면서 (200rpm) 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS (1mL)로 2회 세척하고, PBS 중에 재현탁시키고, 비디 LSR 포르테사 유동 세포측정기 상에서 분석하였다. 도 24는 투여전 샘플과 비교하여 투여후 4시간 및 24시간 째의 IKZF1 및 IZKF3의 퍼센트 평균 형광 강도의 그래프이다. 4-시간 및 24-시간 시점 둘 다에서, IKZF1 및 IKZF3의 수준은 투여전 농도보다 더 낮았다.

[0995] 실시예 24. 래트 및 원숭이에서의 화합물 1 상호전환

[0996] 화합물 1을 래트에게 30 mg/kg의 농도로 PO 및 원숭이에게 60 μg/kg 또는 100 μg/kg의 농도로 PO 투여하였다. 도 25a 및 도 25b에 제시된 표시된 시점에서, 혈장 샘플을 수집하고, 화합물 1 및 화합물 1의 대사물인 화합물 14 둘 다에 대해 C_{max}, 반감기, 및 AUC_{0-inf}를 결정하였다. 화합물 14의 퍼센트를 또한 결정하였다 (표 13). PK 값을 1 mg/kg으로 용량 정규화하였다. 도 25a는 100 μg/kg 또는 60 μg/kg의 화합물 1을 투여한 원숭이에서 24시간의 과정에 걸쳐 화합물 1 또는 화합물 14의 농도를 측정한 그래프이다. 도 25b는 30 mg/kg의 화합물 1을 투여한 래트에서 24시간의 과정에 걸쳐 화합물 1 또는 화합물 14의 농도를 측정한 그래프이다.

[0997] 

(화합물 **14**)

[0998] 표 13. 화합물 1을 투여한 래트 및 원숭이의 PK 값

	화합물 1	화합물 14
C_{max} (ng/mL) 래트/원숭이	110/83	6/5
T ½ (H) 래트/원숭이	2.3/9	2.7/ND
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL) 래트/원숭이	784/1278	47/ND
형성된 화합물 14의 퍼센트	C_{max}: 래트 5%; 원숭이 6% AUC: 래트 6%; 원숭이 ND	

[0999]

[1000] 실시예 25. 다발성 골수종에 대한 선택 화합물의 효능

[1001] NCI-H929 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $5x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 112-194 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 14일 후), 동물을 무작위로 2개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 NCI-H929 종양이 146-154 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[1002] 화합물 1 내지 화합물 11 및 화합물 13을 NCI-H929 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 5일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물을 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 투여 5일 후였다. 도 26a - 도 26k 및 도 26m은 연구 과정에 걸쳐 마우스의 종양 부피를 측정한 그래프이다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[1003] DL-40 ALCL 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 제2 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 187-335 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 31일 후), 동물을 무작위로 2개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 DL-40 종양이 242-244 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[1004] 화합물 12 및 비히클 대조군을 DL-40 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 5일 동안 PO 투여하였다. 화합물 12를 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였고, 연구 종점은 투여 7일 후였다. 도 261은 5-일 연구 과정에 걸쳐 마우스의 종양 부피를 측정한 그래프이다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[1005] 실시예 26 형광 편광

[1006] 화합물을 음향 기술을 사용하여 낮은 불감 부피 플레이트 내의 연속 희석된 DMSO 스톡으로부터 흑색 384-웰 상용성 FP 플레이트 내로 총 반응 부피의 1%로 분배하였다. 화합물을 A행 내지 P행에 수직으로 배열하였다. 농도 시리즈는 1열-11열로 수평적이었고, 이어서 12열-22열에서 이중으로 하였다. 23열 및 24열은 각각 0% (5 nM 프로브) 및 100% 대조군 (5 nM 프로브와 함께 높은 농도의 단백질)을 위해 예비된다.

[1007] 50 mM HEPES, pH 7.4, 200 mM NaCl, 1 mM TCEP, 0.1% BSA 및 0.05% 플루론산 F-127 중 10 nM 세레블론-DDB1 및 5 nM 프로브 염료를 함유하는 20 μL 혼합물을 화합물을 함유하는 웰에 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 인큐

베이션하였다. 100% 결합된 프로브를 갖는 대조군 웰은 100 nM의 세레블론을 함유하였다. 세레블론-DDB1을 제외한 매칭 대조군 플레이트를 사용하여 배경 형광을 보정하였다. 플레이트를 적절한 FP 필터 세트를 갖는 엔비전 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 본 검정에서 화합물 1 및 포말리도미드를 시험한 결과를 도 27에 제시한다.

[1008] 실시예 27 세포내 세레블론 경쟁

[1009] 화합물 1 및 포말리도미드의 세포 투과성 및 세포 세레블론 (CRBN)에 대한 결합 친화도를 293T 세포에서 세레블론-나노Luc® 융합 단백질에 가역적으로 결합된 나노BRET™ 추적자의 경쟁적 치환에 의해 결정하였다. 293T 세포를 렌티바이러스 형질감염에 의해 변형시켜 세레블론 및 나노Luc® 루시페라제의 융합체를 발현시켰다. 변형된 세레블론-나노Luc 293T 세포주를 다양한 농도의 시험 화합물 및 그의 미리 결정된 K_D 농도 (300 nM)의 나노BRET 형광 추적자와 접합된 프로브로 공동-처리하고, 평형에 도달하도록 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 시험 화합물의 친화도를 나노BRET 시약 (프로메가)의 첨가 후 나노BRET 추적자 신호의 치환에 의해 결정하였다. OptiMEM 배지에 2 x 10^5개 세포/mL (8000개 세포/웰)로 현탁된 40 uL 세레블론-나노Luc 293T 세포를 멀티드롭 콤비 시약 분배기 (써모 피셔)를 사용하여 384-웰 백색 TC-처리된 마이크로플레이트 (코닝 3570(Corning 3570))의 각 웰에 분배하였다. 10 mM DMSO 시험 화합물 원액을 DMSO 중에 연속 희석하여 (하프 로그) 음향 준비 384-웰 낮은 불감 부피 마이크로플레이트 (랩사이트(Labcyte))에 11-포인트 용량 시리즈를 생성하였다. 에코 550 음향 액체 핸들러 (랩사이트)를 사용하여, 40 nL의 연속 희석된 화합물 용액을 세레블론-나노Luc 293T 세포를 함유하는 각각의 384-웰 백색 TC-처리된 마이크로플레이트에 이중으로 분배하였다. 40 nL DMSO를 모든 대조군 웰로 옮겼다. 40 nL 나노BRET 추적자를 그의 미리 결정된 K_D 농도 (300 nM)로 1열-23열의 모든 웰에 분배하였다. 40 nL 추가의 DMSO를 24열에 분배하였다. DMSO의 최종 농도는 모든 샘플에 대해 0.2%였다. 플레이트를 간략하게 회전시키고, 세포를 37℃; 5% CO2에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 20 uL 나노BRET TE 검정 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 엔비전 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머) 상에서 나노BRET 신호를 획득하였다. 세레블론-나노Luc로부터의 공여자 방출은 나노Luc 460/50 필터를 사용하여 450 nm에서 검출되었고, 나노BRET-포말리도미드 추적자의 수용자 형광 (618 nm)은 600 nm 롱 패스 나노BRET 필터를 사용하여 검출되었다. 수용자 신호 / 공여자 신호의 비를 각각의 웰에 대해 계산하였다. 24열 (나노BRET-포말리도미드 추적자 첨가가 없는 세포)을 양성 대조군 (P)으로서 사용하였다. 화합물-처리된 샘플 (T)의 퍼센트 반응은 배경 (즉, 양성 대조군) 신호 차감 후에 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 DMSO 처리된 음성 (N) 대조군에 대해 각각의 웰에 대한 수용자/공여자 비를 정규화함으로써 계산하였다: 반응 % = 100 x (신호(T) - 평균 (P)) / (평균 (N) - 평균 (P)). 본 검정에서 화합물 1 및 포말리도미드를 시험한 결과를 도 28에 제시한다.

[1010] 실시예 28 IKZF1/IKZF3 분해

[1011] 웨스턴 블롯을 사용하여 화합물 1의 아이올로스 (IKZF3) 및 이카로스 (IKZF1) 분해 특징을 평가하였다. NCI-H929 세포 (ATCC, CRL-9068)를 화합물 1 또는 포말리도미드로 사전-스폿팅된 6-웰 플레이트에 용량 반응으로 (5-포인트, 0.01 - 100 nM) 시딩하였다. 화합물과의 4-시간 인큐베이션 기간 후에, 펠릿을 PBS로 세척하고, -80℃에서 동결시켰다. 세포 펠릿을 얼음 상에서 10분 동안 용해 완충제 [RIPA (써모, Ref 89901), 1x 홀트 (Halt) 프로테아제 및 포스파타제 억제제 칵테일 (써모, Pro#1361281), 벤조나제 (시그마, E1014-5JU)] 중에서 용해시켰다. 불용성 단백질을 원심분리 (21.2 x g, 10분)에 의해 용해물로부터 소거하였다.

[1012] 단백질 농도를 BCA 단백질 검정 키트 (써모, 23228)를 사용하여 측정하였다. BSA로 제조된 단백질 표준 곡선, 및 샘플 단백질 농도를 엔비전 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머)를 사용하여 판독하였다. 용해물 농도를 용해 완충제 및 램리(Laemmli) 6X, SDS-샘플 완충제, 환원 (보스톤 바이오프로덕츠, 인크.(Boston BioProducts, Inc.) 파트 #BP-111R-50ml)으로 정규화하였다. 정규화된 샘플 및 카멜레온(Chameleon)® 듀오 사전-염색된 단백질 래더 (리-코르(LI-COR), 928-60000)를 4-15% 크리테리온(Criterion)™ 트리스-HCl 단백질 겔 (바이오-라드(Bio-Rad), #3450028) 상에 로딩하였다. 겔을 120 V에서 1.5시간 동안 전개시켰다. 단백질 전달은 트랜스-블롯 터보(Trans-Blot Turbo) RTA 미디 0.2 μm 니트로셀룰로스 전달 키트 (바이오-라드, 카탈로그 #1704271)를 제조업체의 권장사항에 따라 사용하여 25 V에서 7분 동안 트랜스-블롯 터보 전달 시스템 (바이오-라드, 1704150EDU)으로 완료하였다.

[1013] 막을 인터셉트(Intercept)® 차단 완충제 (TBS) (리-코르, 카탈로그 # 927-50000) 중에서 1시간 동안 요동시키면서 차단하였다. 1차 항체를 인터셉트® T20 (TBS) 단백질-무함유 항체 희석제 (리-코르, 카탈로그 #927-85001) 중에 희석하고, 4℃에서 밤새 요동시키면서 인큐베이션하였다.

	항체 (종)	판매업체/카탈로그 #/로트	희석
1차	이카로스 (토끼)	셀 시그널링/14859S/1	1:1000
	아이올로스 (토끼)	셀 시그널링/15103S/1	1:1000
	β-액틴 (마우스)	셀 시그널링/3700S/3	1:3000
2차	IR 염료 800 CW 염소 항-토끼	리코르/926-32211/C91030-13	1:5000
	IR 염료 680 RD 염소 항-마우스	리코르/926-68072/C90910-21	1:5000

[1014]

[1015] 막을 TBS-T 중에서 요동시키면서 5분 동안 3회 세척하였다. 2차 항체를 인터셉트® T20 (TBS) 단백질-무함유 항체 희석제 (리-코르, 카탈로그 # 927-85001) 중에 희석하고, 실온에서 요동시키면서 막 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 막을 이전에 기재된 바와 같이 세척하고, 오디세이 CLx 상에서 영상화하였다. 데이터는 비히클 대조군과 비교하여 아이올로스 또는 이카로스의 백분율로서 표현되고, 샘플 로딩에 대해 β-액틴 대조군에 대해 정규화된다. 생성된 웨스턴 블롯을 도 30에 제시한다.

[1016] 실시예 29 아폽토시스 유도 검정

[1017] NCIH929 다발성 골수종 세포에서의 아폽토시스 유도를 카스파제 3/7 검정 시스템 (프로메가, G8091)을 사용하여 화합물 1로 72시간 처리한 후 카스파제 3/7 활성을 측정함으로써 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 백색 384-웰 TC-처리된 플레이트에 화합물 1의 경우 100 nM 및 포말리도미드의 경우 10 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. 30 μL NCIH929 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 1000개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었다. 화합물 처리 후, 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 72시간 동안 인큐베이션하였다. 30 μL 재구성된 카스파제 3/7 검정 검출 시약을 각 웰에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. 72시간 후에 > 2-배의 최대 카스파제 3/7 활성이 관찰되었으며, 화합물 1의 경우 EC50 = 0.58 nM이고, 포말리도미드의 경우 407 nM이었다. 이러한 방법으로부터의 데이터를 도 31에 제시한다.

[1018] 실시예 30 항증식 활성 검정

[1019] 대사적 활성 세포의 존재를 신호하는 셀타이터-글로® 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 화합물 1 또는 포말리도미드로의 96시간 처리 후에 8종의 다발성 골수종 세포주의 성장을 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 화합물 1의 경우 100 nM 및 포말리도미드의 경우 10 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. 표 14에서 각각의 세포주에 대해 표시된 세포 밀도로 성장 배지 중에 현탁된 50 uL 세포를 멀티드롭 콤비 시약 분배기 (써모 피셔)를 사용하여 이중 농도 범위의 시험 화합물 및 DMSO 대조군을 함유하는 384-웰 흑색 TC-처리된 마이크로플레이트에 분배하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군이었다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. % 생존율은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 DMSO 처리된 음성 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 화합물 1은 모든 8종의 다발성 골수종 세포주에 대해 성장을 50% 초과의 최대 억제 및 1 nM 미만의 IC50으로 억제하였고, 이는 포말리도미드보다 1000-배 더 강력하였다. 생성된 데이터를 도 32에 제시한다.

[1020] 표 14. 다발성 골수종 세포주: 공급원 판매업체, 암 세포 유형의 설명, 성장 배지 조건 및 실험 시딩 밀도.

세포주	판매업체	완전 배지	시딩 밀도 (세포/웰)
KMM-1	JCRB	RPMI1640+10%FBS	2500
KMS-26	JCRB	RPMI1640+10%FBS	2500
LP-1	DSMZ	IMDM+20%FBS	2500
MM.1R	ATCC	RPMI 1640+10% FBS	4000
MM.1S	ATCC	RPMI1640+10%FBS	5000
NCI-H929	ATCC	RPMI-1640+10%FBS + 0.05mM 2-메르캅토에탄올	5000
OPM-2	DSMZ	RPMI 1640 + 10% FBS	2500
RPMI 8226	ATCC	RPMI1640+10%FBS	2500

[1021]

[1022] 실시예 31. 다발성 골수종에서의 화합물 1 효능

[1023] 다발성 골수종 세포주 (NCI-H929)에서의 화합물 1 효능을 4가지 상이한 농도: 3 μg/kg, 10 μg/kg, 30 μg/kg, 및 100 μg/kg에서 평가하였다. 화합물 1을 경구로 (PO) QD (매일) 투여하였다. 화합물 1의 효능을 포말리도미드 (3000 μg/kg으로 투여됨)와 비교하였다. NCI-H929에서의 결과를 도 7에 제시한다. 표 15는 각각의 용량에 대한 실험의 통계적 유의성을 기재한다. 모든 10, 30 및 100 μg/kg의 화합물 1로의 처리는 3000 μg/kg으로 투여된 포말리도미드보다 더 감소된 종양 부피를 발생시켰다.

[1024] 표 15. 비히클과 비교하여 화합물 1의 통계적 유의성

처리	용량 수준 (mg/kg)	비히클과 비교하여 통계적 유의성
NCI-H929 세포		
비히클	N/A	N/A
화합물 **1**	3	NS
화합물 **1**	10	<0.0001
화합물 **1**	30	<0.0001
화합물 **1**	100	<0.0001
포말리도미드	3000	NS

[1025]

[1026] NCI-H929 세포의 경우, NCI-H929 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $5x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 84-267 mm^3의 부피 범위에 도달하면 (이식 18일 후), 동물을 무작위로 6개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 NCI-H929 종양이 149-150 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[1027] 모든 작용제를 NCI-H929 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하였고, 18일 동안 투여된 비히클 군을 제외하고는, 21일 동안 매일 PO 투여하였다. 투여 기간 후, 종양 성장을 45일 동안 모니터링하였다. 화합물 1을 3, 10, 30, 또는 100 μg/kg으로 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 포말리도미드를 3000 μg/kg으로 투여하였고, 화합물 1과 동일한 제제를 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 초기 21일의 투여 후에, 모든 화합물 1 군을 종양 성장에 대해 모니터링하였다. 10 μg/kg 군을 제39일에 연구로부터 제거하였다. 30 μg/kg 군 종양이 재성장하기 시작하였고, PO 매일 투여를 제40일에 시작하여 추가로 23일 동안 재개하였다. 이원 분산 분석 (ANOVA)을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 생성된 데이터를 도 33에 제시한다.

[1028] 실시예 32 용량 의존성 IKZF3 분해

[1029] RPMI-8226 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 다중 용량 연구의 경우 265 mm^3 또는 단일 용량 연구의 경우 380 mm^3의 평균 부피에 도달하면 3개의 군으로 무작위화하였다.

[1030] 화합물 1 (100 μg/kg) 및 비히클 대조군을 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 5일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 비히클 대조군의 경우, 3마리의 마우스를 희생시키고, 단일 용량의 24시간 후에 종양을 수거하였다. 화합물 1 군의 마우스를 단일 용량 투여 4- 및 24-시간 후에 샘플링하고, 시점당 3개의 종양을 수집하였다. 추가의 마우스에게 3 또는 5일 동안 매일 투여하고, 마지막 용량 24시간 후에 종양을 수집하고, 시점당 3마리의 마우스를 샘플링하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF1 (인비트로젠, PA5-23728), IKZF3 (CST, 15103), 또는 IRF-4 (CST, 15106) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 데이터를 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 본 연구를 사용하여 도 36 및 도 37의 데이터를 생성하였다.

[1031] 실시예 33 만성 IMiD 투여에 의한 세레블론 발현의 감소

[1032] 세포를 10uM 레날리도미드 중에서 2개월 동안 배양하였다. 이어서, 세포의 일부를 1uM 포말리도미드로 계대배양하거나, 또는 레날리도미드 중에서 추가로 2개월 동안 계속 병행 배양하였다. 세포를 프로테아제 억제제를 함유하는 RIPA 중에 용해시키고, 30ug의 단백질을 4-12%T TGX 겔의 각 웰에 로딩하고, 120 볼트에서 90분 동안 전개시켰다. 단백질을 니트로셀룰로스 막으로 옮기고, 표시된 단백질 (세레블론: 시그마 카탈로그 # HPA045910; IKZF1 CST 카탈로그 #14859; IKZF3 CST 카탈로그 #15103; 빈쿨린 EMD 카탈로그 # MAB3574)에 대해 실온에서 1시간 동안 블롯팅하였다. 막을 3회 세척하고, 항-토끼 800 또는 항-마우스 700 (리코르)과 함께 인큐베이션하고, 오디세이 CLx 상에서 영상화하였다. 본 실험은 도 38의 데이터를 생성하였다.

[1033] 실시예 34 화합물 1은 IMiD-저항성 H929 MM 세포에서 활성을 보유한다

[1034] NCIH929 인간 다발성 골수종 세포주를 10 μM 레날리도미드를 함유하는 배지에서 8주 동안, 이어서 1 μM 포말리도미드를 함유하는 배지에서 4주 동안 연속 배양하여 IMiD에 대한 저항성을 발생시켰다. 대사적 활성 세포의 수에 비례하는 셀타이터-글로 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 화합물 1 또는 포말리도미드로의 96시간 처리 후에 IMiD-저항성 NCIH929 세포의 성장을 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 10 μM의 최고 농도로, 14 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. NCIH929 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 750개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군이었다. 시험 화합물로 처리된 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. % 생존율은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 DMSO 처리된 음성 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 화합물 1은 2.3 nM의 IC_{50} 및 70%의 최대 억제로 IMiD-저항성 NCIH929 세포의 증식을 억제한 반면, 포말리도미드는 최대 10 μM의 농도에서 50% 미만의 성장 억제를 유도하였다. 본 실험은 도 39의 데이터를 생성하였다.

[1035] 실시예 35 화합물 1은 REC1 세포에서 활성이다

[1036] 화합물 1 (30 μg/kg) 및 비히클 대조군을 REC1 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 3일 동안 매일

PO 투여하였다. 화합물 1을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 비히클 대조군의 경우, 3마리의 마우스를 희생시키고, 단일 용량의 24시간 후에 종양을 수거하였다. 화합물 1 군의 마우스를 단일 용량 투여 4- 및 24-시간 후에 샘플링하고, 시점당 3개의 종양을 수집하였다. 추가의 마우스에게 3일 동안 매일 투여하고, 마지막 용량 24시간 후에 종양을 수집하고, 시점당 3마리의 마우스를 샘플링하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF1 (인비트로젠, PA5-23728), IKZF3 (CST, 15103), IRF-4 (CST, 15106), 시클린 D1 (CST, 2922), 및 E2F1 (CST, 3742) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 데이터를 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 본 검정을 사용하여 도 43 및 44에 제시된 데이터를 생성하였다.

[1037] 실시예 36. 세포 생존율 검정

[1038] 물질

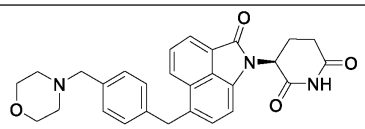
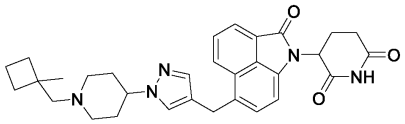
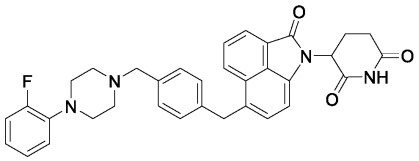
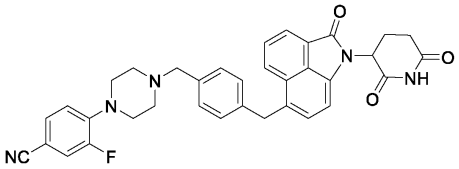
[1039] RPMI 1640 배지, 태아 소 혈청 (FBS) 및 2-메르캅토에탄올을 깁코(Gibco) (미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드)로부터 구입하였다. 셀타이터-글로® 2.0 검정은 프로메가 (미국 위스콘신주 매디슨)로부터 구입하였다. NCIH929.1 세포주는 ATCC (미국 버지니아주 마나사스)로부터 구입하였다. 세포 배양 플라스크 및 384-웰 마이크로플레이트는 VWR (미국 펜실베니아주 라드너)로부터 획득하였다.

[1040] 세포 생존율 분석

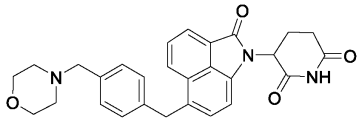
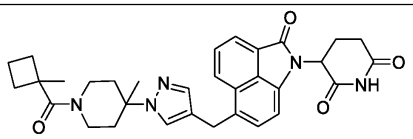
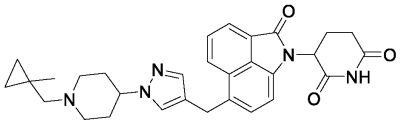
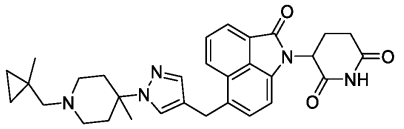
[1041] 대사적-활성 세포의 존재를 신호하는 셀타이터-글로® 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 NCIH929.1 세포 생존율을 결정하였다. 간략하게, 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 1 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. NCIH929.1 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 750개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군이었다. 화합물 처리 당일에, 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포가 담긴 플레이트에 셀타이터-글로® 2.0을 첨가하여 세포증식억제 대조군 값 (C_{T0})을 확립하였다. 시험 화합물로 처리된 세포를 37℃에서 5% CO2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다.

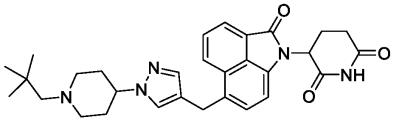
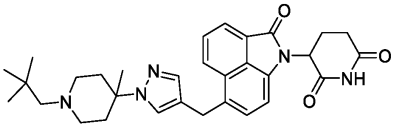
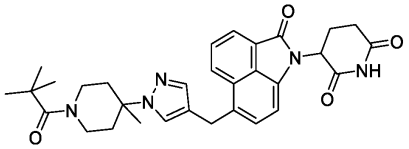
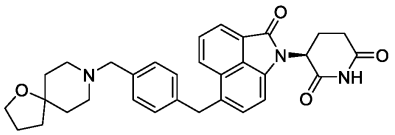
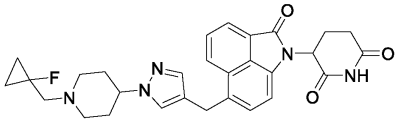
[1042] 상기 검정을 사용하여, 하기 표 16의 대표적인 화합물에 대해 GI_{50} 데이터를 결정하였다.

[1043] 표 16.

#	구조	GI_{50} (nM)
1	 (S)-3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0743
2	 3-(6-((1-(1-((1-메틸시클로부틸)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.00933
3	 3-(6-(4-((4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0409
4	 [1044]	0.0201

[1045]

	4-(4-(4-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로벤조[cd]인돌-6-일)메틸)벤질)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴	
5	 3-(6-(4-(모르폴리노메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0498
6	 3-(6-((1-(4-메틸-1-(1-메틸시클로부탄-1-카르보닐)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0146+
7	 3-(6-((1-(1-((1-메틸시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0159
8	 3-(6-((1-(4-메틸-1-((1-메틸시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.138

9	 3-(6-((1-(1-네오펜틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0297
10	 3-(6-((1-(4-메틸-1-네오펜틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0621
11	 3-(6-((1-(4-메틸-1-피발로일피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0272
12	 (S)-3-(6-(4-((1-옥사-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)메틸)벤질)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.0107
13	 3-(6-((1-(1-((1-플루오로시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-옥소벤조[cd]인돌-1(2H)-일)피페리딘-2,6-디온	0.155

[1046]

[1047] 실시예 37. NHL 세포주 성장 억제 검정

[1048] 대사적 활성 세포의 존재를 신호하는 셀타이터-글로® 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 화합물 1, 포말리도미드 또는 CC-92480으로의 96시간 처리 후에 NHL 세포주의 성장을 결정하였다. 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 화합물 1의 경우 100 nM 또는 10 μM 및 포말리도미드 및 CC-92480의 경우 10 μM의 최고 농도로, 10 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. 표 17에서 각각의 세포주에 대해 표시된 세포 밀도로 성장 배지 중에 현탁된 50 uL 세포를 멀티드롭 콤비 시약 분배기 (써모 피셔)를 사용하여 이중 농도 범위의 시험 화합물 및 DMSO 대조군을 함유하는 384-웰 흑색 TC-처리된 마이크로플레이트에 분배하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군이었다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. % 생존율은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 양성 및 DMSO 처리된 음성 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 생성된 데이터를 도 45a, 도 45b, 및 도 45c에 제시한다.

[1049] 표 17. 림프종 골수종 세포주: 공급원 판매업체, 암 세포 유형의 설명, 성장 배지 조건 및 실험 시딩 밀도.

세포주	판매업체	설명	완전 배지	시딩 밀도 (세포/웰)
DB	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2000
DOHH-2	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	4000
Farage	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
GRANTA-519	DSMZ	MCL	DMEM+10%FBS	5000
HH	ATCC	CTCL	RPMI-1640 +10%FBS	4000
HT	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	2500
HuT 102	ATCC	CTCL	RPMI-1640+10%FBS+100U/ml IL-2	2500
JeKo-1	ATCC	MCL	RPMI 1640+20%FBS	5000
Maver-1	ATCC	MCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
Mino	ATCC	MCL	RPMI-1640+15%FBS	2500
MJ	ATCC	CTCL	IMDM+20%FBS	3000
DL40	JCRB	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
KIJK	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
L82	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SR	ATCC	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SU-DHL-1	ATCC	ALCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
SUPM2	DSMZ	ALCL	RPMI 1640+20%FBS	2000
OCI-LY-19	DSMZ	ABC-DLBCL	알파-MEM + 10% FBS	5000
Pfeiffer	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	7000
REC-1	ATCC	MCL	RPMI-1640 +10%FBS	2000
RL	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2500

[1050]

세포주	판매업체	설명	완전 배지	시딩 밀도 (세포/웰)
SU-DHL-2	ATCC	ABC-DLBCL	RPMI1640+10%FBS	2500
SU-DHL-4	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2500
SU-DHL-5	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	5000
SU-DHL-6	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640 +10%FBS	2500
Toledo	ATCC	GCB-DLBCL	RPMI-1640+10%FBS	2500
WSU-DLCL2	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI 1640+10%FBS	2000
Z-138	ATCC	MCL	IMDM+10%말 혈청	2500
OCI-LY10	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000
OCI-LY3	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000
U-2932	DSMZ	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000
KARPAS-422	DSMZ	GCB-DLBCL	RPMI1640+20%FBS	6000
TMD-8	도쿄 메디칼 앤드 덴탈 유니버시티	ABC-DLBCL	IMDM+20%FBS	6000

[1051]

[1052] 실시예 38. KI-JK ALCL 이종이식 연구

[1053] KI-JK ALCL 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 313 mm^3의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 4개의 군으로 무작위화하였다.

[1054] 화합물 1 (100 μg/kg) 및 비히클 대조군을 KI-JK 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 5일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 비히클 대조군의 경우, 3마리의 마우스를 희생시키고, 단일 용량의 24시간 후에 종양을 수거하였다. 화합물 1 군의 마우스를 단일 용량 투여 4- 및 24-시간 후에 샘플링하고, 시점당 3개의 종양을 수집하였다. 추가의 마우스에게 5일 동안 매일 투여하고, 마지막 용량 24시간 후에 종양을 수집하고, 시점당 3마리의 마우스를 샘플링하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF3 (CST, 15103) 또는 IRF-4 (CST, 15106) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 데이터를 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 생성된 데이터를 도 46에 제시한다.

[1055] 실시예 39. Mino 이종이식 연구

[1056] Mino 외투 세포 림프종 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID

마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 10x10^{6}개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^{3}의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 129 mm^{3}의 평균 종양 부피에 도달하면 (이식 21일 후), 동물을 무작위로 4개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 Mino 종양이 134 mm^{3}의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[1057] 모든 작용제를 제0일에 미노 종양을 보유하는 마우스에게 투여하고, 34일 동안 투여하였다. 화합물 1을 30 ug/kg으로 매일 PO 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 리툭시맙을 10 mg/kg으로 1주 1회 IV 투여하였고, 염수 중에 제제화하였다. 화합물 1을 또한 리툭시맙과 조합하여 그의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 연구 종점은 비히클 대조군이 2320 mm^{3}의 MTV에 도달하였을 때인 제35일이었다. 대응표본 t 검정 분석을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다. 생성된 데이터를 도 47에 제시한다.

[1058] 실시예 40. NCI-H929 이종이식 연구

[1059] NCI-H929 MM 종양을 보유하는 암컷 NOD SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 10x10^{6}개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^{3}의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 본 연구의 효능 부분을 위해, 종양이 419 mm^{3}의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 각각 4마리의 마우스의 4개의 군으로 무작위화하였다. 연구의 약역학적 및 약동학적 부분을 위해, 종양이 620 mm^{3}의 평균 종양 부피에 도달하면, 마우스를 군당 12마리의 마우스의 4개의 군으로 무작위화하였다.

[1060] 연구의 효능 부분을 위해 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 포말리도미드 (3000 μg/kg) 및 비히클 대조군을 NCI-H929 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 18일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물 1, CC-92480, 및 포말리도미드를 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 연구 종점은 비히클 대조군이 2460 mm^{3}의 MTV에 도달하였을 때인 제18일이었다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[1061] 본 연구의 약역학적 및 약동학적 부분을 위해, 3마리의 마우스를 시점마다 희생시켜 종양 및 혈장을 수거하였고, 비히클 대조군의 마우스는 단일 용량의 24시간 후에 희생시켰다. 연구 화합물 1 (100 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg), 및 포말리도미드 (3000 μg/kg) 군의 마우스를 단일 용량의 1, 4, 24, 및 48시간 후에 시점당 3마리의 마우스를 샘플링하는 것으로 샘플링하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF3 (CST, 15103) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 데이터를 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 혈장 및 종양 샘플의 약동학적 분석을 위해, 균질화 용액 (MeOH/15 mM PBS (1:2, v:v))을 사용하여 종양 샘플을 기계적으로 균질화하였고, 혈장 단백질 침전을 수행하였다. 샘플을 켄칭하고, LC-MS/MS 분석에 의해 표준 곡선과 비교하였다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다. 생성된 데이터를 도 48, 도 49, 및 도 50에 제시한다.

[1062] 실시예 41. TMD8 세포에서의 아폽토시스 유도

[1063] TMD8 세포에서의 아폽토시스 유도를 카스파제 3/7 검정 시스템 (프로메가, G8091)을 사용하여 화합물 1 또는 포말리도미드로 48시간 처리한 후 카스파제 3/7 활성을 측정함으로써 결정하였다. 시험 화합물을 백색 384-웰

TC-처리된 플레이트에 화합물 1 및 포말리도미드의 경우 10 μM의 최고 농도로, 10-14 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. 30 μL TMD8 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 2000개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었다. 화합물 처리 후, 세포를 37℃에서 5% CO_2 하에 48시간 동안 인큐베이션하였다. 30 μL 재구성된 카스파제 3/7 검정 검출 시약을 각 웰에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. 48시간 후에 > 8-배의 최대 카스파제 3/7 활성이 관찰되었으며, 화합물 1의 경우 EC50 = 2.7 nM이고, 포말리도미드의 경우 1.2 μM이었다. % 카스파제 3/7 활성은 동일한 마이크로타이터 플레이트 상에서 DMSO 처리된 대조군으로 신호를 정규화함으로써 결정하였다. 생성된 데이터를 도 51에 제시한다.

[1064] 실시예 42. TMD8 세포에서의 세포 생존율

[1065] 대사적-활성 세포의 존재를 신호하는 셀타이터-글로® 2.0 발광 검정 키트를 사용한 ATP의 정량화에 기초하여 TMD8 세포 생존율을 결정하였다. 시험 화합물을 384-웰 플레이트에 화합물 1의 경우 100 nM 또는 포말리도미드의 경우 10 μM의 최고 농도로, 11 포인트, 하프 로그 적정으로 이중으로 첨가하였다. TMD8 세포를 384-웰 플레이트에 10% FBS를 함유하는 RPMI 배지 중에 웰당 6000개 세포의 세포 밀도로 시딩하였다. 시험 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군으로, 100% 생존율로 정규화되었고, 셀타이터-글로® 2.0의 부재 하에 처리된 세포는 양성 대조군으로, 0% 생존율로 정규화되었다. 세포를 37℃에서 5% CO2 하에 96시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 셀타이터-글로 시약을 세포에 첨가하고, 엔비전™ 멀티라벨 리더 (퍼킨엘머, 미국 캘리포니아주 산타 클라라) 상에서 발광을 획득하였다. 생성된 데이터를 도 52에 제시한다.

[1066] 실시예 43. 유전자 온톨로지 연구

[1067] 100 μg/kg 화합물 1 또는 비히클의 경구 투여 48시간 후에 마우스로부터 DL-40 ALCL 이종이식 종양을 단리하고, 정량적 전반적 단백질체학을 실시예 10에 기재된 바와 같이 수행하였다. 유전자 온톨로지 분석을 시토스케이프(Cytoscape)용 플러그인으로서 실행되는 자바(Java)-기반 도구인 BINGO를 사용하여 수행하였다. 디폴트 세팅을 사용하여 GO 카테고리의 과다발현을 평가하고, 변경된 단백질 사이의 상호작용을 STRING 데이터베이스를 사용하여 컷오프 스코어 700으로 결정하였다. 인터페론 (IFN) 신호전달은 화합물 1에 의해 영향을 받는 가장 두드러진 네트워크였다. 발현에서 주요 변화가 있는 유전자를 표 18에 요약한다. 연구는 화합물 1의 1차 작용이 인터페론-반응 유전자에 대한 것임을 보여준다.

[1068] 표 18. 화합물 1에 의한 유전자 발현 조정

유전자 기호	펩티드의 수	**48hr 동안 Log2 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클	**48hr 동안 P-값 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클
AAAS	27	0.043	7.80E-01
ABCE1	110	-0.112	2.80E-03
ADAR	174	0.065	3.00E-04
ARIH1	26	0.023	3.00E-01
B2M	50	-0.048	8.20E-02
BST2	8	0.241	2.20E-02
CAMK2A	2	-0.697	5.50E-01
CAMK2B	18	0.054	5.30E-01
CAMK2D	19	0.038	7.20E-01
CAMK2G	17	-0.054	3.00E-02
CD44	28	-0.377	4.70E-06
CIITA	8	-0.076	1.50E-01
DDX58	7	0.455	3.20E-02
EIF2AK2	52	0.527	1.60E-14
EIF4A1	83	0.13	8.90E-03
EIF4A2	128	0.08	5.00E-02
EIF4A3	164	0.079	2.90E-03
EIF4E2	27	0.179	1.30E-02
EIF4E3	3	0.208	2.30E-02
EIF4G1	182	-0.048	1.60E-03
EIF4G2	93	-0.071	3.70E-02
EIF4G3	40	-0.108	3.00E-02
FLNA	802	1.179	1.60E-14
FLNB	203	0.234	1.60E-14
GBP1	35	0.343	2.90E-08
GBP2	4	-0.269	1.20E-01

[1069]

[1070]

유전자 기호	펩티드의 수	**48hr 동안 Log2 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클	**48hr 동안 P-값 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클
GBP4	23	0.388	3.60E-06
HERC5	8	-0.149	2.30E-01
HLA-A	137	-0.128	2.10E-04
HLA-B	145	0.066	3.90E-01
HLA-C	121	-0.065	3.00E-02
HLA-DPA1	34	-0.139	1.20E-02
HLA-DPB1	73	-0.023	3.70E-01
HLA-DQA2	49	-0.144	4.30E-05
HLA-DQB1	41	0.055	2.30E-01
HLA-DRA	189	-0.133	1.10E-09
HLA-DRB1	74	-0.1	1.80E-01
HLA-E	17	-0.167	9.80E-05
HLA-F	19	0.408	9.90E-12
ICAM1	28	0.31	1.60E-07
IFI30	11	0.217	2.30E-01
IFI35	40	0.153	1.60E-03
IFIT2	3	-0.186	3.80E-02
IFIT3	7	0.736	6.20E-03
IRF1	4	0.147	3.00E-01
IRF2	16	-0.265	1.40E-03
IRF3	24	0.114	6.90E-01
IRF4	59	-0.452	1.60E-14
IRF5	21	0.192	2.10E-04
IRF7	1	0.264	4.70E-02
IRF9	12	0.535	1.20E-06
ISG15	26	0.241	8.00E-05
ISG20	22	-0.168	7.40E-01
JAK1	28	0.036	7.80E-01

[1071]

유전자 기호	펩티드의 수	**48hr 동안 Log2 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클	**48hr 동안 P-값 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클
KPNA1	57	0.045	7.70E-01
KPNA2	72	0.058	1.40E-02
KPNA3	39	0	5.20E-01
KPNA4	47	0.075	1.30E-02
KPNB1	435	0.038	1.00E-01
MAPK3	42	-0.042	7.00E-01
MT2A	5	-0.297	3.40E-01
MX1	49	1.715	1.60E-14
MX2	65	0.83	1.60E-14
NCAM1	8	-0.127	6.70E-01
NDC1	33	-0.063	3.30E-01
NEDD4	18	0.375	6.40E-08
NUP107	55	0.033	4.50E-04
NUP133	88	-0.019	2.40E-01
NUP153	177	-0.013	1.40E-01
NUP155	89	0.001	2.40E-01
NUP160	85	0.026	1.20E-01
NUP188	88	0.029	6.90E-01
NUP205	106	-0.001	4.00E-01
NUP210	155	0.045	2.40E-01
NUP214	91	-0.08	1.50E-01
NUP35	34	-0.023	9.60E-01
NUP37	22	-0.009	3.50E-01
NUP43	20	-0.042	3.10E-01
NUP50	84	-0.009	6.40E-01
NUP54	50	0.014	8.30E-01
NUP62	38	-0.019	9.00E-01
NUP85	49	-0.05	6.10E-03

유전자 기호	펩티드의 수	**48hr 동안 Log2 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클	**48hr 동안 P-값 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클
NUP88	36	0.031	5.30E-01
NUP93	97	0.029	1.60E-02
NUPL2	18	0.073	3.70E-01
OAS1	5	1.414	3.60E-07
OAS2	35	0.478	9.20E-14
OAS3	46	0.884	1.60E-14
OASL	26	0.111	8.50E-01
PDE12	38	0.013	3.80E-01
PIAS1	12	-0.114	5.50E-01
PIN1	33	0.05	1.10E-01
PLCG1	41	0.052	1.70E-01
PML	64	0.176	1.50E-04
POM121	43	-0.05	4.40E-01
POM121C	7	-0.039	4.90E-01
PPM1B	41	-0.001	6.30E-01
PRKCD	44	0.506	1.60E-14
PSMB8	98	0.021	2.60E-01
PTPN1	44	0.009	5.40E-01
PTPN11	43	0.001	8.60E-01
PTPN6	51	0.402	1.60E-14
RAE1	60	-0.034	1.90E-01
RANBP2	355	-0.044	8.30E-03
RNASEL	24	-0.218	2.50E-04
RPS27A	285	-0.054	3.40E-02
SAMHD1	68	0.128	3.50E-03
SP100	52	-0.028	1.50E-01
STAT1	175	0.218	1.60E-14
STAT2	26	0.271	2.80E-03

[1072]

유전자 기호	펩티드의 수	**48hr 동안 Log2 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클	**48hr 동안 P-값 화합물 1 0.1 nM vs** 비히클
TPR	274	-0.053	3.90E-02
TRIM14	15	0.183	8.60E-02
TRIM21	15	0.175	1.00E-02
TRIM22	5	0.331	5.10E-03
TRIM25	59	0.161	1.50E-04
TRIM26	27	0.019	3.20E-01
TRIM35	1	0.144	8.10E-01
TRIM38	9	0.119	1.60E-01
TRIM5	11	0.107	1.90E-01
TYK2	64	-0.039	6.20E-01
UBA7	10	0.366	1.10E-02
UBE2E1	5	-0.218	3.60E-01
UBE2L6	54	0.13	2.60E-01
UBE2N	43	0.02	1.70E-01
VCAM1	91	-0.744	1.60E-14

[1073]

[1074] 실시예 44 CB17 SCID 외투 세포 림프종 이종이식 연구

[1075] Mino 다발성 외투 세포 림프종 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 129 mm^3의 평균 종양 부피에 도달하면 (이식 21일 후), 동물을 무작위로 5개의 군으로 나누고, 계층화하여, 각각의 처리군에서 약 동등한 평균 종양 크기를 생성하였다. 확립된 피하 Mino 종양이 134 mm^3의 평균 종양 부피 (MTV)를 갖는 제0일에 처리를 시작하였다.

[1076] 모든 작용제를 제0일에 미노 종양을 보유하는 마우스에게 투여하고, 34일 동안 투여하였다. 화합물 1을 30 ug/kg으로 매일 PO 투여하였고, 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였다. 이브루티닙을 25 mg/kg으로 매일 PO 투여하였고, 0.5% MC+0.4% EL+0.1% SDS 중에 제제화하였다. 화합물 1을 또한 이브루티닙과 조합하여 그의 각각의 용량 수준 및 스케줄로 투여하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 연구 종점은 비히클 대조군이 2320 mm^3의 MTV에 도달하였을 때인 제35일이었다. 대응표본 t 검정 분석을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

[1077] 생성된 데이터를 도 53에 제시한다.

[1078] 실시예 45 CB17 SCID RPMI-8226 이종이식 연구

[1079] RPMI-8226 다발성 골수종 종양을 보유하는 암컷 CB17 SCID 마우스에서 이종이식 연구를 수행하였다. 암컷 SCID 마우스에게 매트리겔이 보충된 PBS (PBS:매트리겔=1:1) 0.2mL 중 $10x10^6$개의 종양 세포를 우측 측복부에 피하로 접종하였다. 종양 부피를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 매주 2회 측정하였고, 1 mg가 1 mm^3의 종양 부피와 동등한 것으로 가정하여 하기 식을 사용하여 부피를 계산하였다: (w2 x l)/2= mm^3. 종양이 효능 연구의 경우 101 mm^3 또는 다중 용량 약역학적 연구의 경우 342 mm^3의 평균 부피에 도달하면, 마우스를 각각 4 또는 3개의 군으로 무작위화하였다.

[1080] 연구의 효능 부분을 위해 화합물 1 (100 μg/kg), 포말리도미드 (3000 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg) 및 비히클 대조군을 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 제0일에 투여하고, 19일 동안 매일 PO 투여하였다. 화합물을 시트레이트 완충제 (pH 5) 중 PEG400 (30% v/v) + 70%v/v HPMC (1% w/v) 중에 제제화하였으며, 이를 또한 비히클 대조군으로서 사용하였다. 체중 및 MTV를 2x 매주 스케줄로 측정하였다. 연구 종점은 비히클 대조군이 1789 mm^3의 MTV에 도달하였을 때인 제19일이었다. 대응표본 t 검정 분석을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 데이터는 MTV ± SEM으로 표현된다.

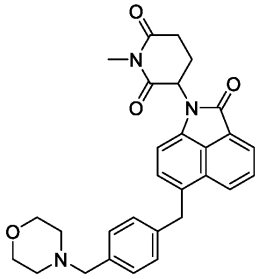
[1081] 연구의 약역학적 부분을 위해, 마우스에게 매일 투여하였다. 화합물 1 (100 μg/kg), 포말리도미드 (3000 μg/kg), CC-92480 (1000 μg/kg) 및 비히클 대조군을 제0일에 시작하여 RPMI-8226 종양을 보유하는 마우스에게 투여하였다. 마우스에게 7일 동안 경구로 투여하였고, 단일 용량의 4 및 24시간 후 또는 3, 5, 또는 7일의 매일 용량의 24시간 후에 종양을 수집하였다. 이어서, 종양을 기계적으로 균질화하고, RIPA 완충제 (시그마 알드리치)를 사용하여 단백질을 추출하였다. 단백질 농도를 피어스™ BCA 단백질 검정 키트를 사용하여 정량화하고, 샘플을 감소시킨 다음, 분석을 위해 웨스턴 블롯 겔 상에 동등한 단백질 양을 로딩하였다. 종양을 IKZF3 (CST, 15103) 발현에 대해 분석하였다. 이미지 스튜디오 NIR 소프트웨어를 사용한 데이터 분석을 위해 개별 밴드의 강도를 측정하였다. 총 단백질 농도를 제어하기 위해 참조 단백질, GAPDH와 관련하여 단백질 발현을 정량화하였다. 이어서, 데이터를 비히클 대조군 샘플과 비교하여 화합물 1 처리된 샘플에서의 표적의 양에 대해 정규화하였다. 데이터는 비히클 대조군에 존재하는 표적의 퍼센트로서 나타내어지고, 총 단백질에 대해 정규화된다. 오차 막대는 ± SEM 값을 나타낸다.

[1082] 생성된 데이터를 도 54 및 도 55에 제시한다.

[1083] 실시예 46 시토카인 프로파일링

[1084] $CD4^+$/$CD8^+$ 인간 T-세포를 자기 음성 선택 풍부화 키트 (스템셀 T-세포 풍부화 카탈로그 # 17851)를 사용하여 류코팩으로부터 단리하였다. T-세포를 RPMI1640 + 10% 태아-소 혈청 중 500,000개 세포/mL로 항-CD3 코팅된 셀에 플레이팅하고 (OKT3 클론; 10ug/mL), 포말리도미드, CC-92480, 화합물 1, 화합물 15, 또는 화합물 2의 7-포인

트 일련의 희석물로 이중으로 처리하였다. 6일 후, 상청액을 수집하고, 원심분리하여 파편을 소거하고, 분석 시까지 순간 동결시켰다. 시토카인 농도를 결정하기 위해, 45-플렉스 프로카르타 패널을 제조업체의 프로토콜(써모 cat #EPX450-12171-901)을 사용하여 수행하였다. 간략하게, 항체-코팅된 비드를 상청액과 함께 인큐베이션하고, 세척하고, 스트렙타비딘-RPE의 첨가에 의해 검출되는 비오티닐화된 검출 항체를 첨가하였다. 각각의 시토카인의 절대값을 비선형 회귀를 통해 표준 곡선으로부터 외삽하였다. 시토카인 수준을 정규화하고, 배수-변화의 수준을 DMSO 처리된 대조군에 대비하여 결정하였다.

[1085] 화합물 15는  이다.

[1086] 결과를 도 58-64 및 표 19에 그래프로 요약한다.

시토카인	상향-배수 변화	하향-배수 변화
IL21	100	
IL6	60	
IL2	40	
IL9	10	
IL13	6	
MCP-1 (CCL2)	6	
TNF-알파	5	
IL1A	4	
에오탁신	4	
IP10	4	
IL1B	3	
IL4	2.5	
IFNg	2	
GMCSF	2	
IL22	2	
IL10	2	
IL18	2	
IL1RA	2	
PIGF1	2	
IL5	1.5	2
TNF-베타	1.4	
IL17A		2.5
LIF		2

[1087]

[1088] 표 19는 6-일 인큐베이션 후에 항-CD3 자극된 T-세포로부터 분비된 시토카인 수준에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 15, CC-92480, 또는 포말리도미드의 효과를 요약한다. 값은 DMSO 처리된 대조군 웰 대비 배수-변화이다.

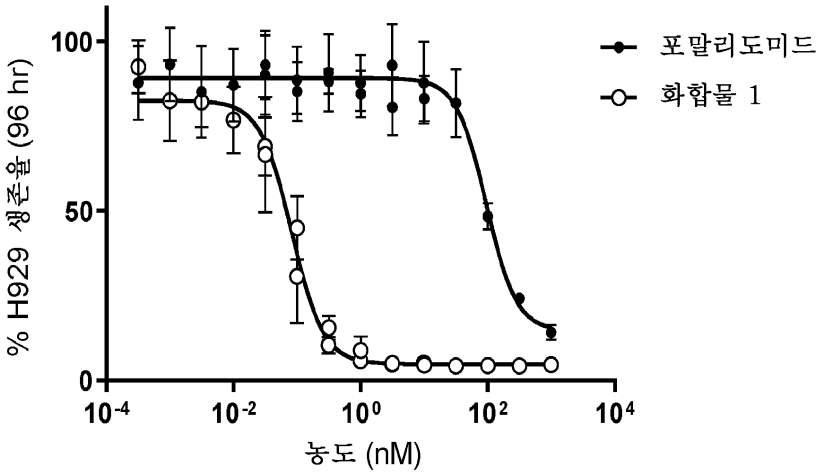
[1089] 본 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로

구체적으로 및 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

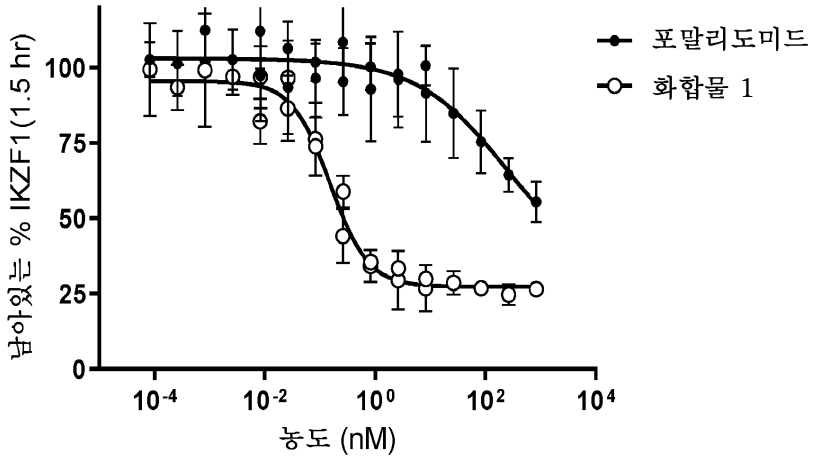
[1090] 상기의 본 발명은 이해의 명확성을 위해 예시 및 예에 의해 다소 상세히 기재되었지만, 본 발명의 교시에 비추어 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 그에 대해 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.

도면

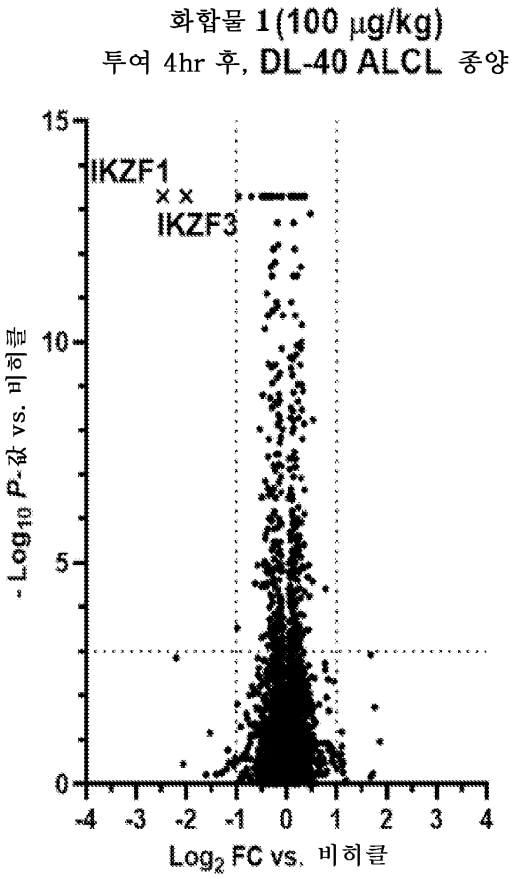
도면1a



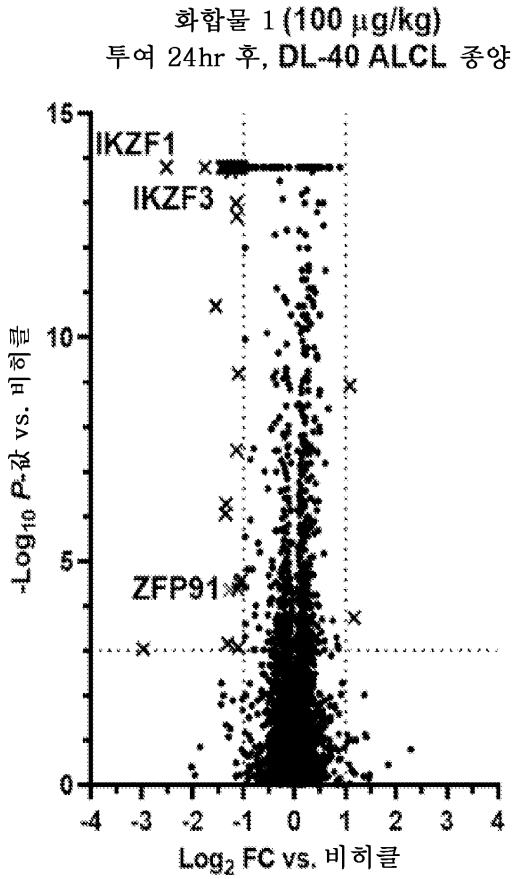
도면1b



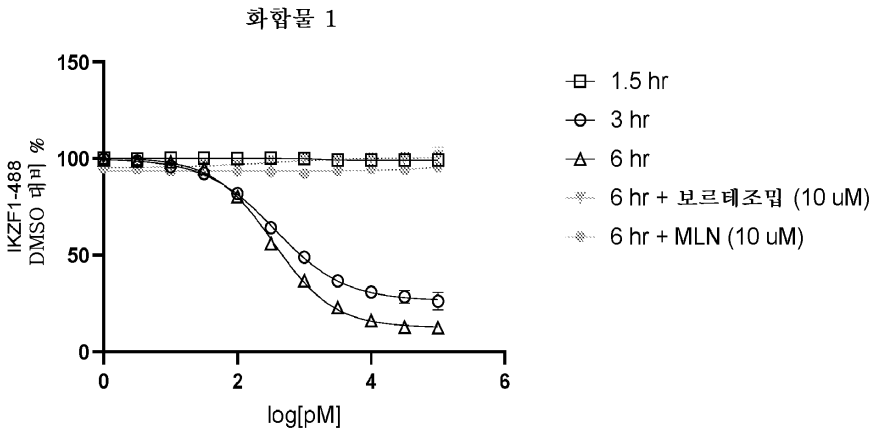
도면2a


화합물 1(100 μg/kg)
투여 4hr 후, DL-40 ALCL 종양
IKZF1
IKZF3
- Log10 P-값 vs. 비히클
Log2 FC vs. 비히클
15
10
5
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4

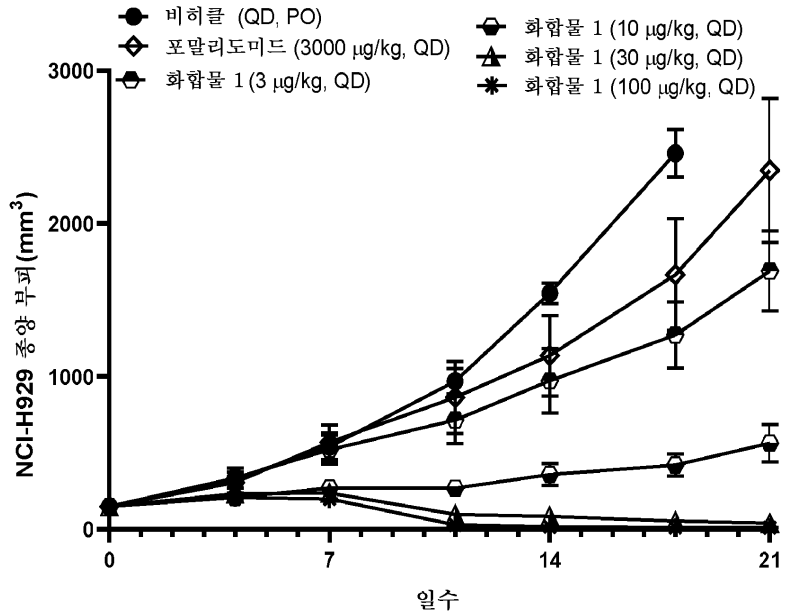
도면2b


화합물 1 (100 μg/kg)
투여 24hr 후, DL-40 ALCL 종양
IKZF1
IKZF3
ZFP91
-Log10 P-값 vs. 비히클
Log2 FC vs. 비히클
15
10
5
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
3
4

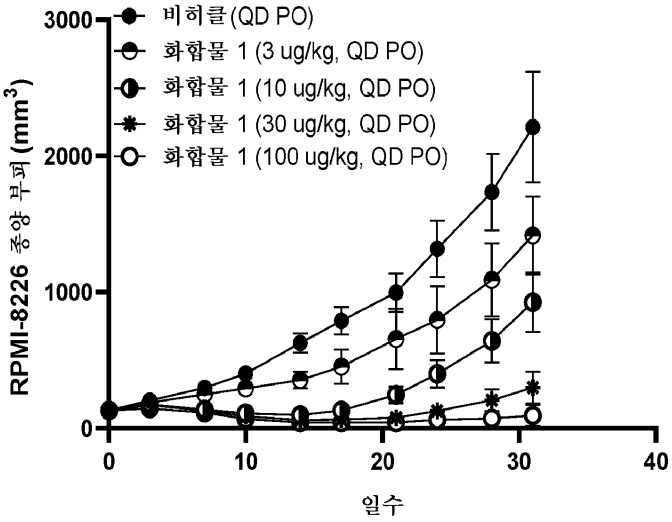
도면3


화합물 1
IKZF1-488 DMSO 대비 %
log[pM]
150
100
50
0
0
2
4
6
1.5 hr
3 hr
6 hr
6 hr + 보르테조밉 (10 uM)
6 hr + MLN (10 uM)

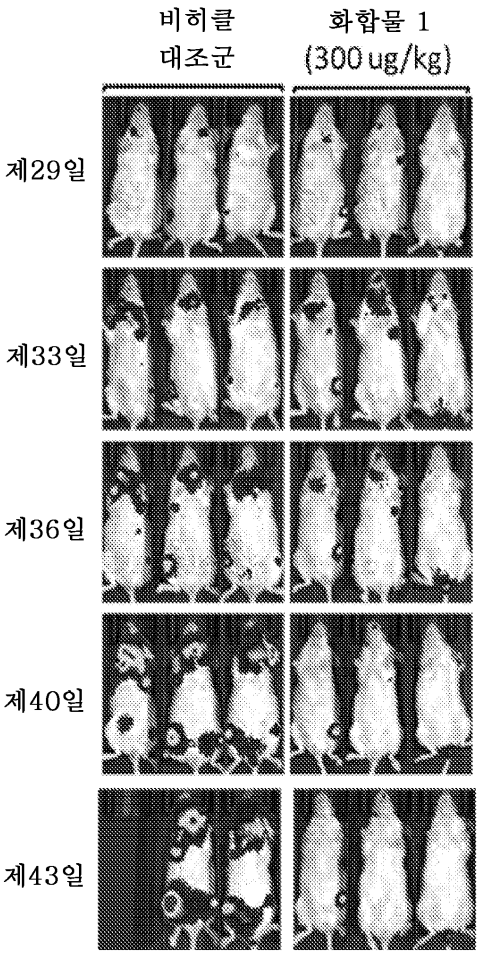
도면4


비히클 (QD, PO)
포말리도미드 (3000 μg/kg, QD)
화합물 1 (3 μg/kg, QD)
화합물 1 (10 μg/kg, QD)
화합물 1 (30 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
NCI-H929 종양 부피(mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
일수

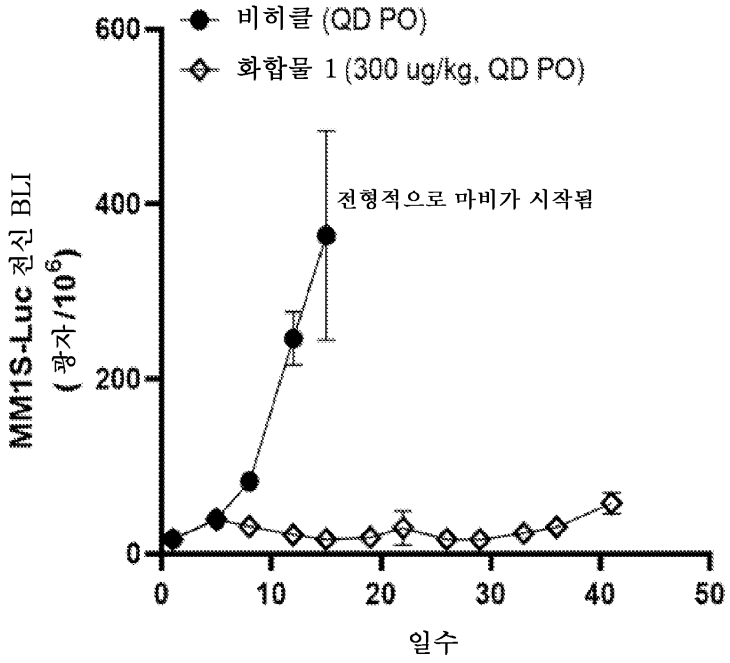
도면5


비히클(QD PO)
화합물 1 (3 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (10 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (30 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (100 ug/kg, QD PO)
RPMI-8226 종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
일수

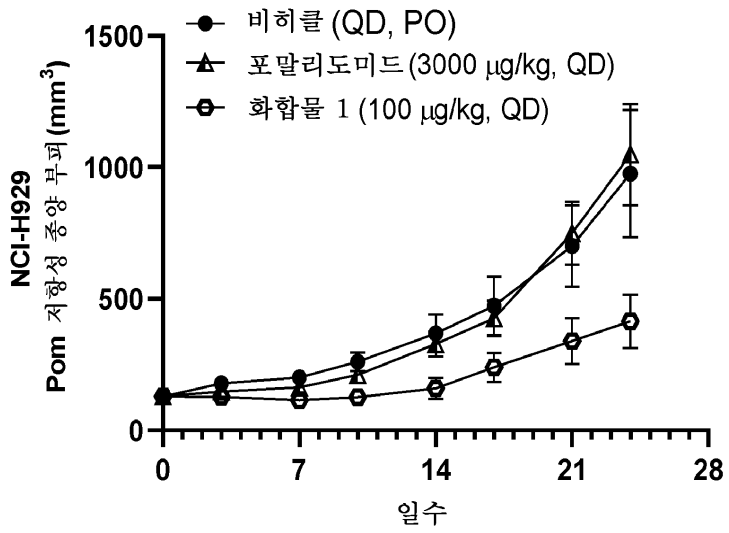
도면6


비히클
대조군
화합물 1
(300 ug/kg)
제29일
제33일
제36일
제40일
제43일

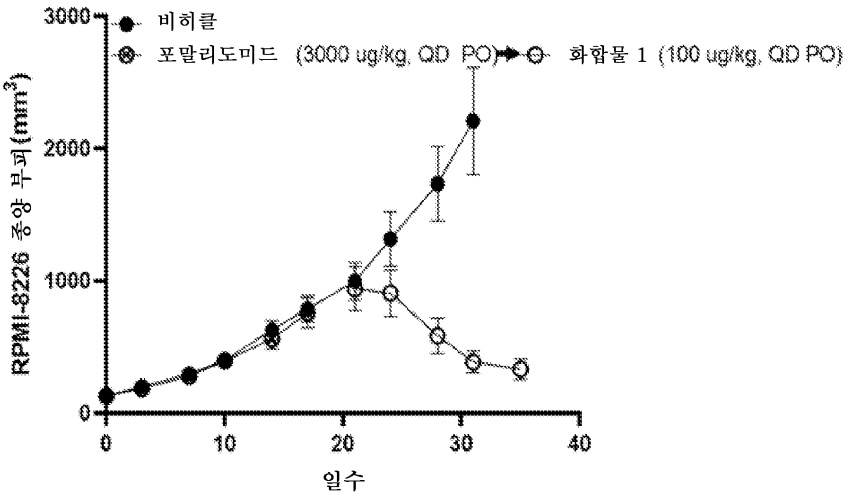
도면7


비히클 (QD PO)
화합물 1 (300 ug/kg, QD PO)
전형적으로 마비가 시작됨
MM1S-Luc 전신 BLI
(광자/10^6)
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
일수

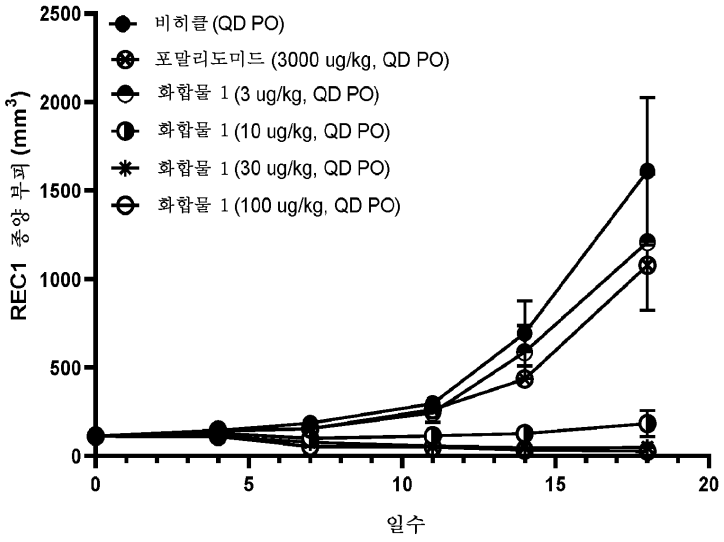
도면8


비히클 (QD, PO)
포말리도미드 (3000 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
NCI-H929
Pom 저항성 종양 부피 (mm3)
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
일수

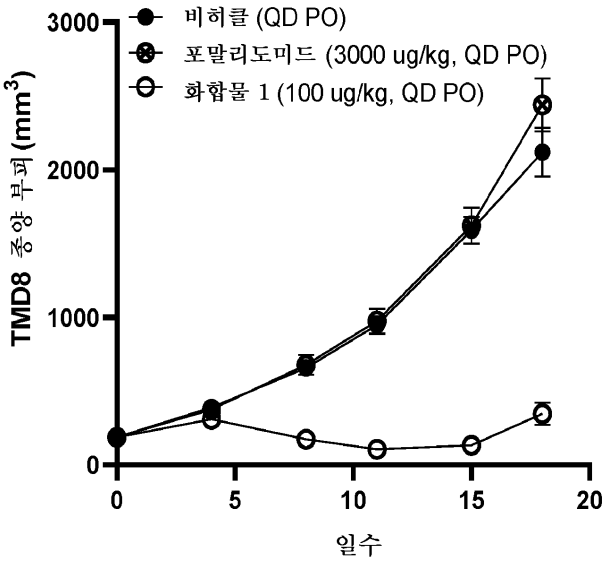
도면9


비히클
포말리도미드 (3000 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (100 ug/kg, QD PO)
RPMI-8226 종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
일수

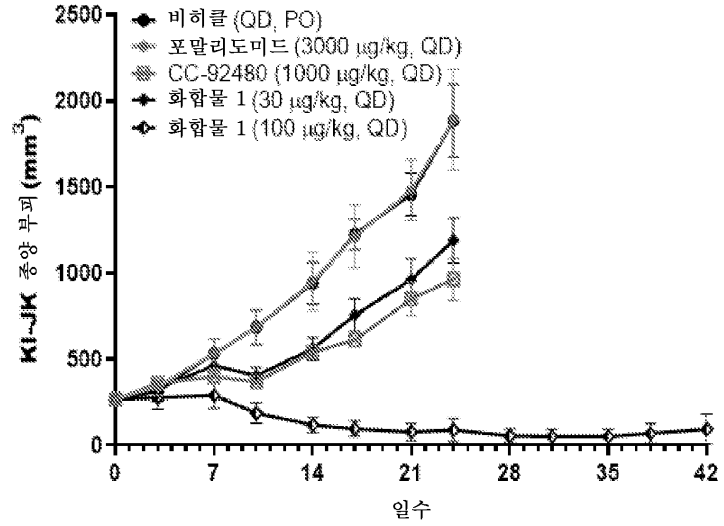
도면10


비히클 (QD PO)
포말리도미드 (3000 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (3 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (10 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (30 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (100 ug/kg, QD PO)
REC1 종양 부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
일수

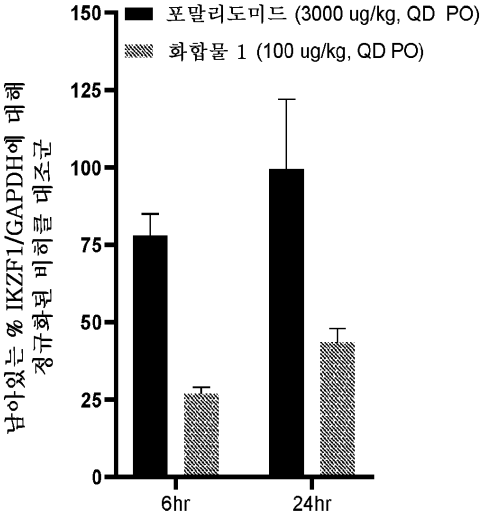
도면11


비히클 (QD PO)
포말리도미드 (3000 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (100 ug/kg, QD PO)
TMD8 종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
일수

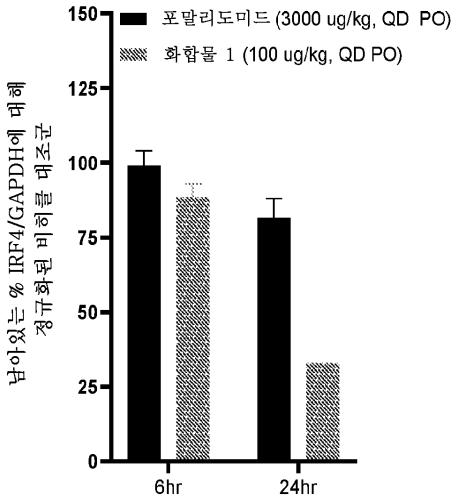
도면12


비히클 (QD, PO)
포말리도미드 (3000 µg/kg, QD)
CC-92480 (1000 µg/kg, QD)
화합물 1 (30 µg/kg, QD)
화합물 1 (100 µg/kg, QD)
KI-JK 종양 부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
일수

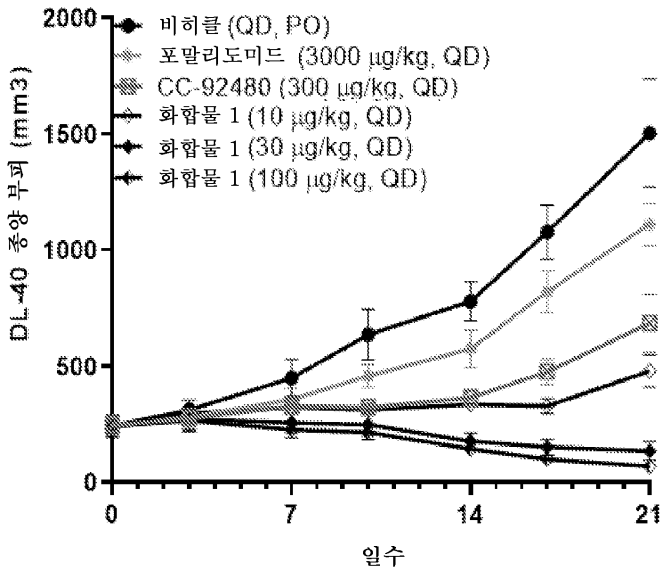
도면13a


포말리도미드 (3000 ug/kg, QD PO)
화합물 1 (100 ug/kg, QD PO)
남아있는 % IKZF1/GAPDH에 대해 정규화된 비히클 대조군
150
125
100
75
50
25
0
6hr
24hr

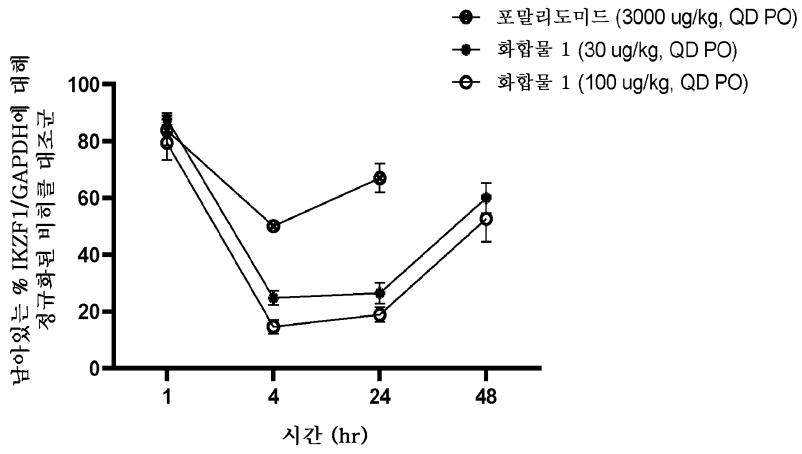
도면13b



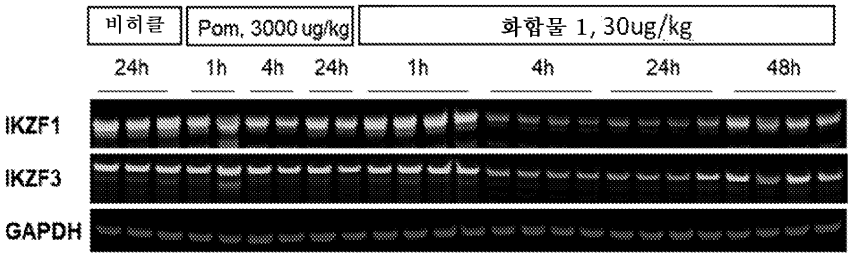
도면14



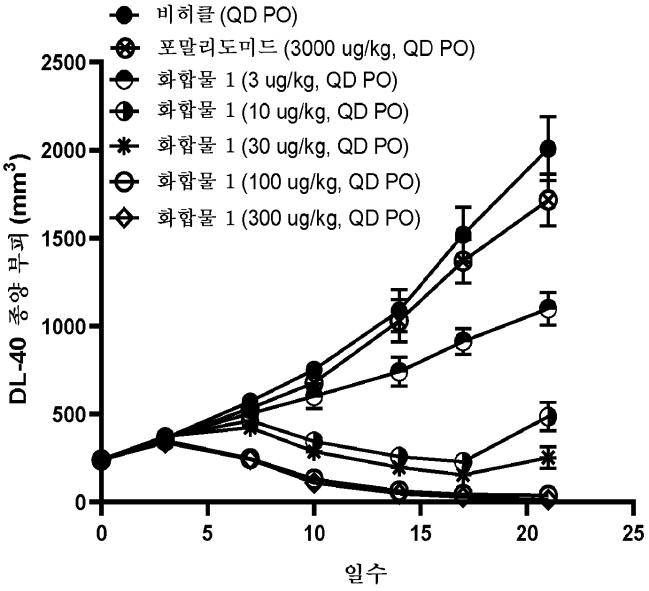
도면15a



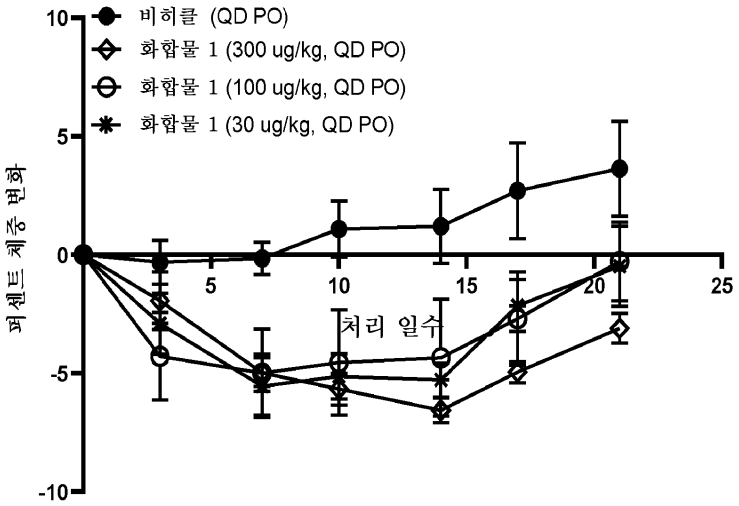
도면15b



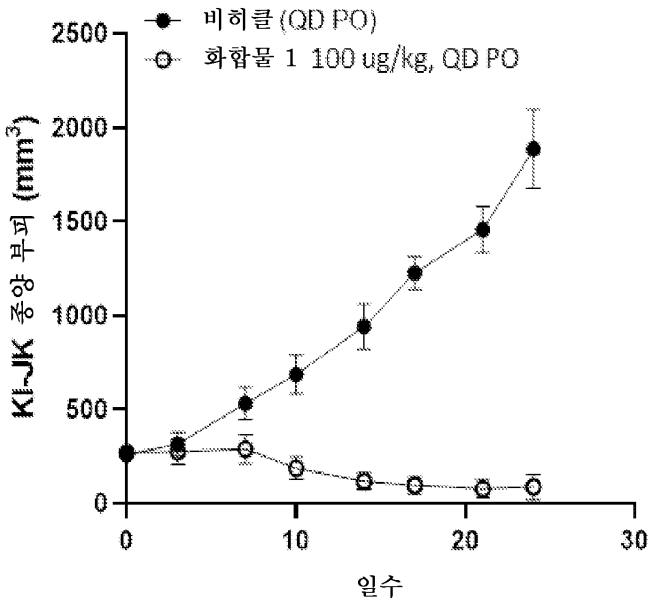
도면16



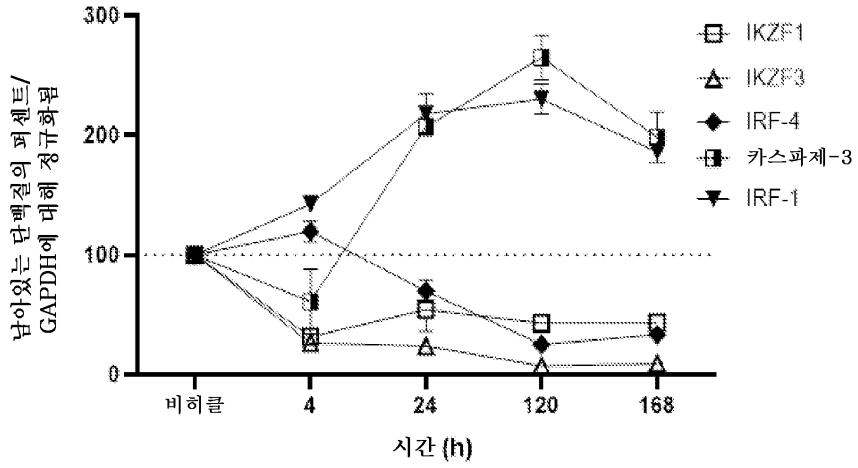
도면17



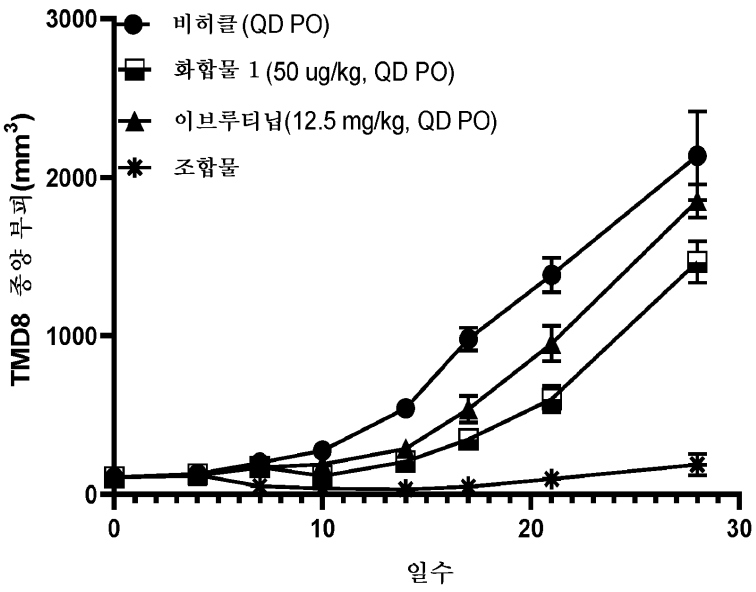
도면18


비히클 (QD PO)
화합물 1 100 ug/kg, QD PO
KI-JK 종양 부피 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
일수

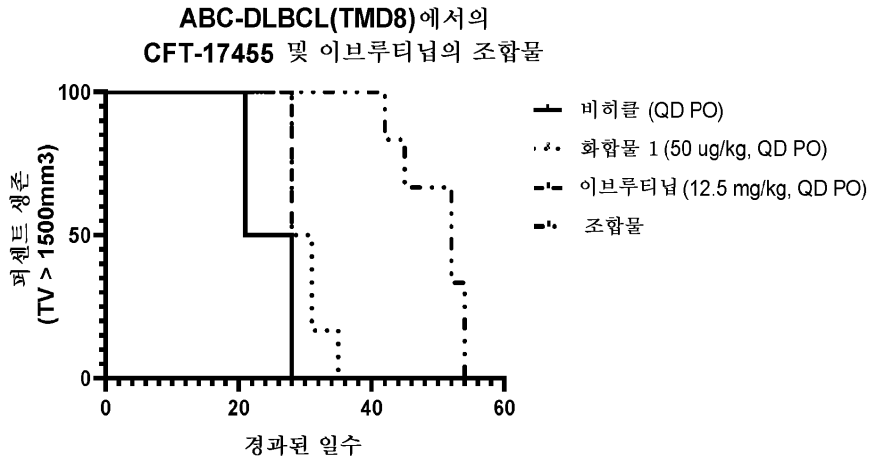
도면19


남아있는 단백질의 퍼센트/
GAPDH에 대해 정규화됨
300
200
100
0
비히클
4
24
120
168
시간 (h)
IKZF1
IKZF3
IRF-4
카스파제-3
IRF-1

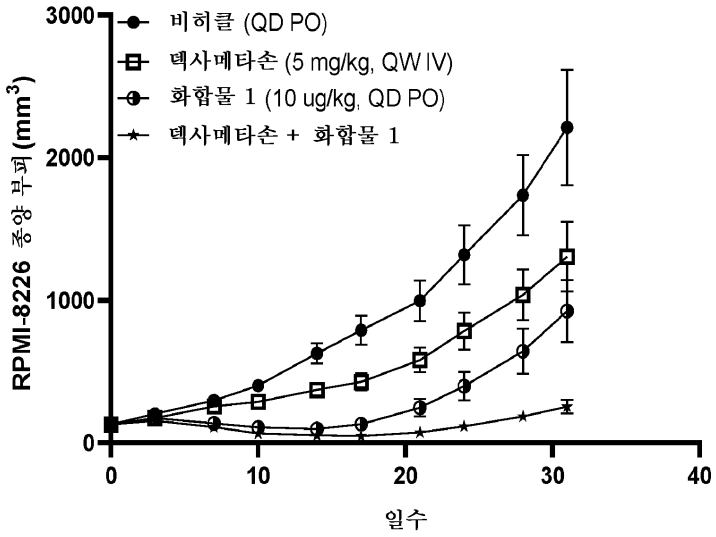
도면20


3000
2000
1000
0
TMD8 종양 부피(mm3)
비히클(QD PO)
화합물 1 (50 ug/kg, QD PO)
이브루티닙(12.5 mg/kg, QD PO)
조합물
0
10
20
30
일수

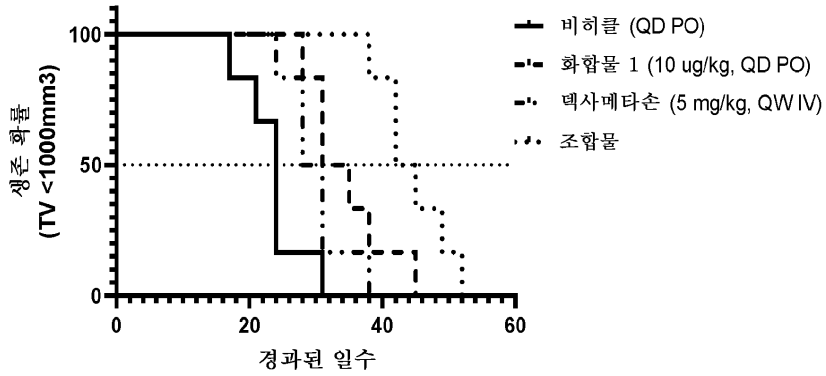
도면21


ABC-DLBCL(TMD8)에서의
CFT-17455 및 이브루티닙의 조합물
100
50
0
퍼센트 생존
(TV > 1500mm3)
0
20
40
60
경과된 일수
비히클 (QD PO)
화합물 1 (50 ug/kg, QD PO)
이브루티닙 (12.5 mg/kg, QD PO)
조합물

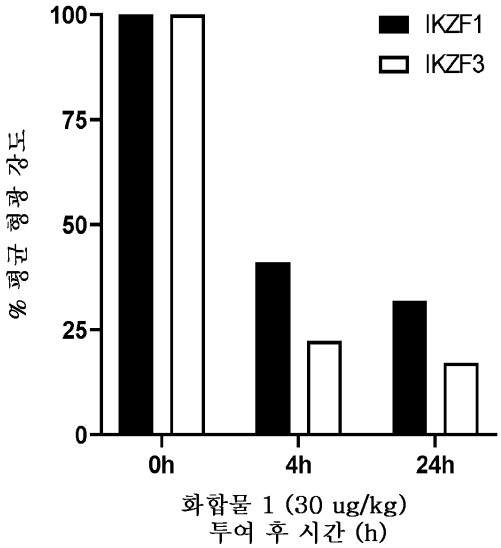
도면22



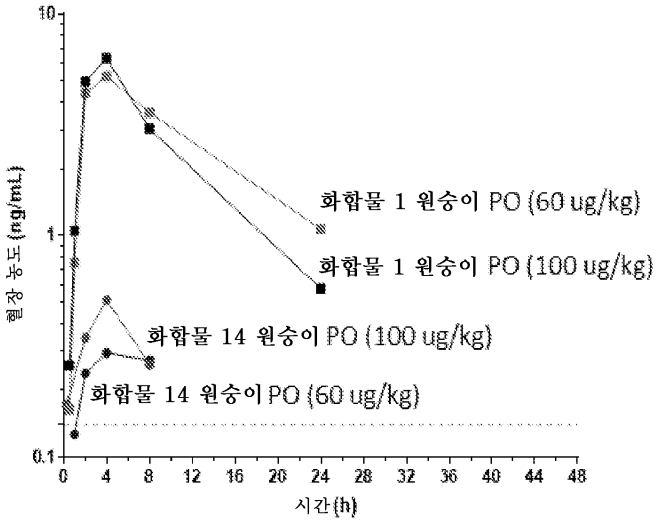
도면23



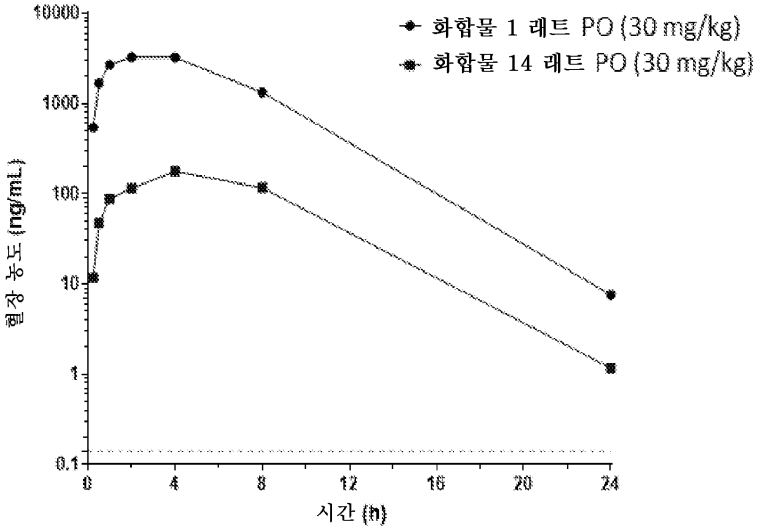
도면24



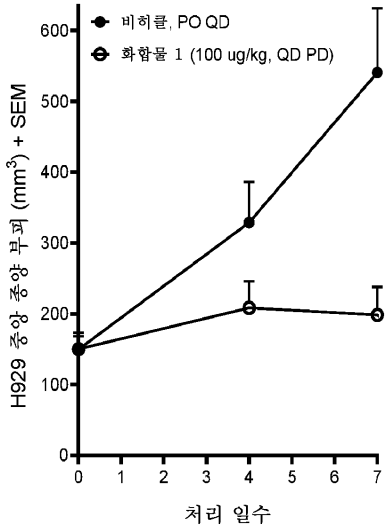
도면25a


혈장 농도 (ug/mL)
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
48
시간 (h)
화합물 1 원숭이 PO (60 ug/kg)
화합물 1 원숭이 PO (100 ug/kg)
화합물 14 원숭이 PO (100 ug/kg)
화합물 14 원숭이 PO (60 ug/kg)

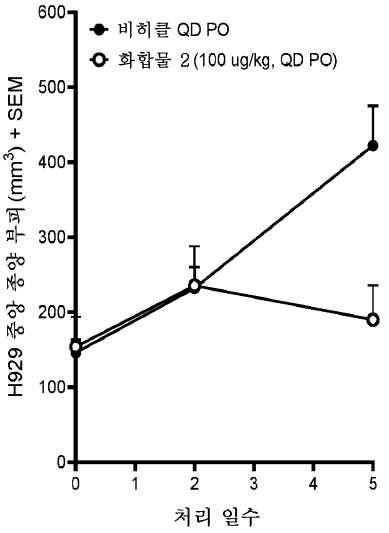
도면25b


혈장 농도 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
4
8
12
16
20
24
시간 (h)
화합물 1 래트 PO (30 mg/kg)
화합물 14 래트 PO (30 mg/kg)

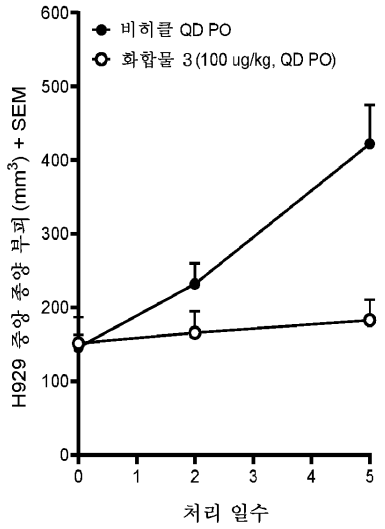
도면26a


비히클, PO QD
화합물 1 (100 ug/kg, QD PD)
H929 종양 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0 1 2 3 4 5 6 7
처리 일수

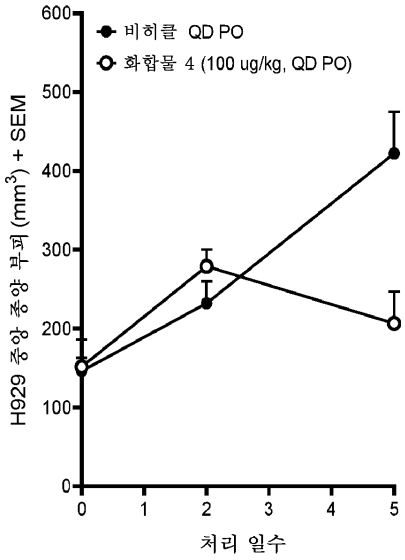
도면26b


비히클 QD PO
화합물 2 (100 ug/kg, QD PO)
H929 종양 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0 1 2 3 4 5
처리 일수

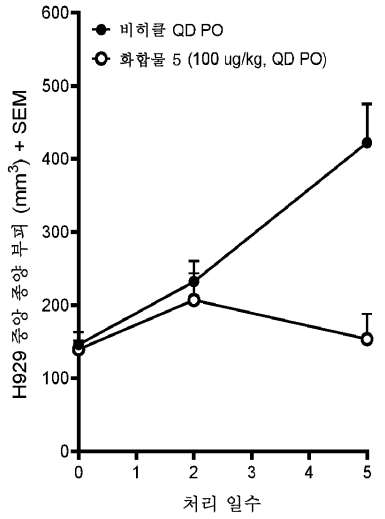
도면26c


비히클 QD PO
화합물 3 (100 ug/kg, QD PO)
H929 종양 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

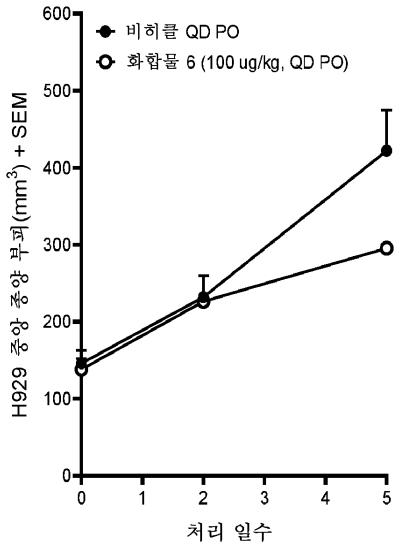
도면26d


비히클 QD PO
화합물 4 (100 ug/kg, QD PO)
H929 종양 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

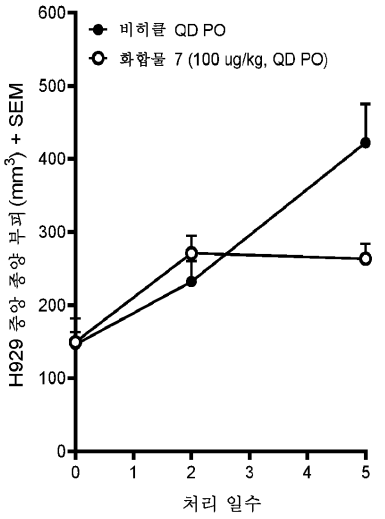
도면26e


비히클 QD PO
화합물 5 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
처리 일수

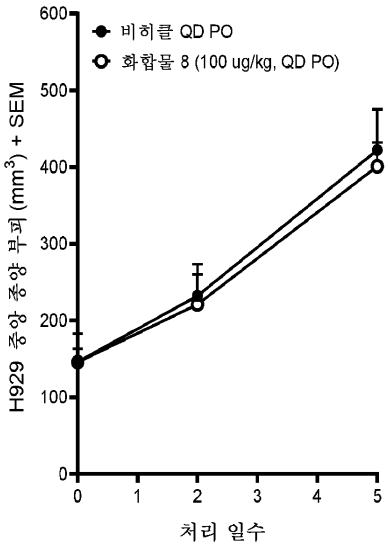
도면26f


비히클 QD PO
화합물 6 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피(mm3) + SEM
처리 일수

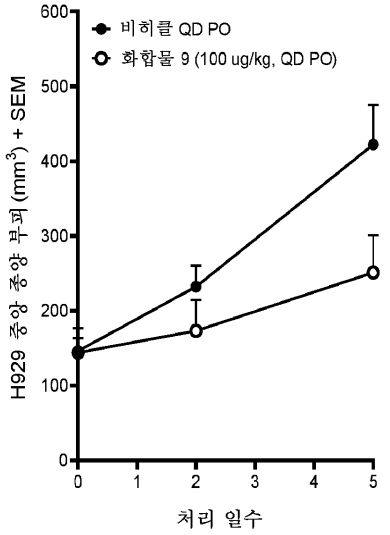
도면26g


비히클 QD PO
화합물 7 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
처리 일수

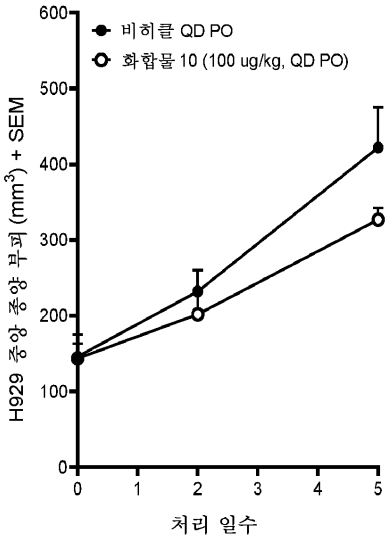
도면26h


비히클 QD PO
화합물 8 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
처리 일수

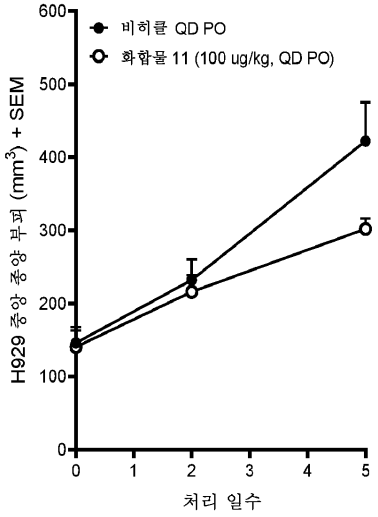
도면26i


비히클 QD PO
화합물 9 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

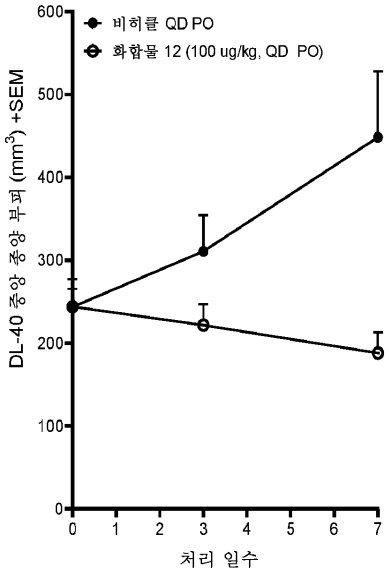
도면26j


비히클 QD PO
화합물 10 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

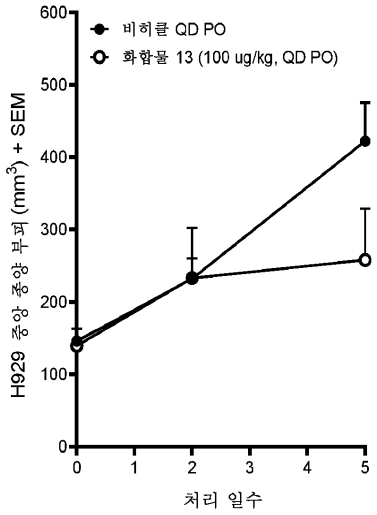
도면26k


비히클 QD PO
화합물 11 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

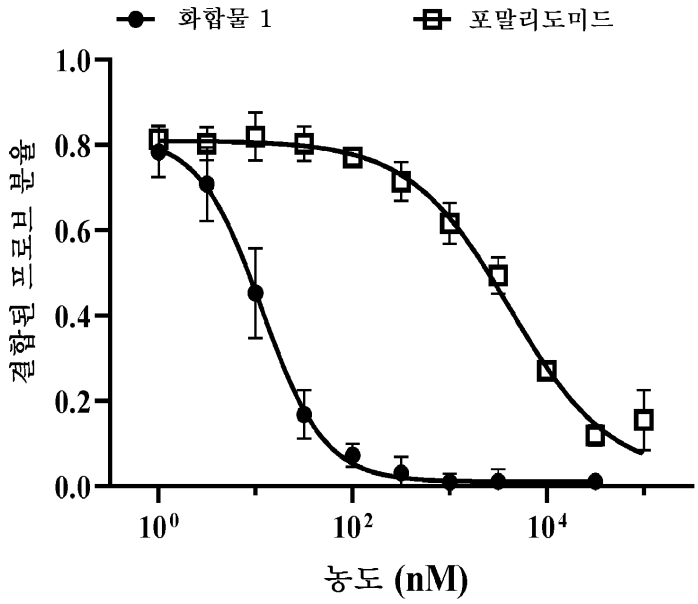
도면261


비히클 QD PO
화합물 12 (100 ug/kg, QD PO)
DL-40 중앙 종양 부피 (mm3) +SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
처리 일수

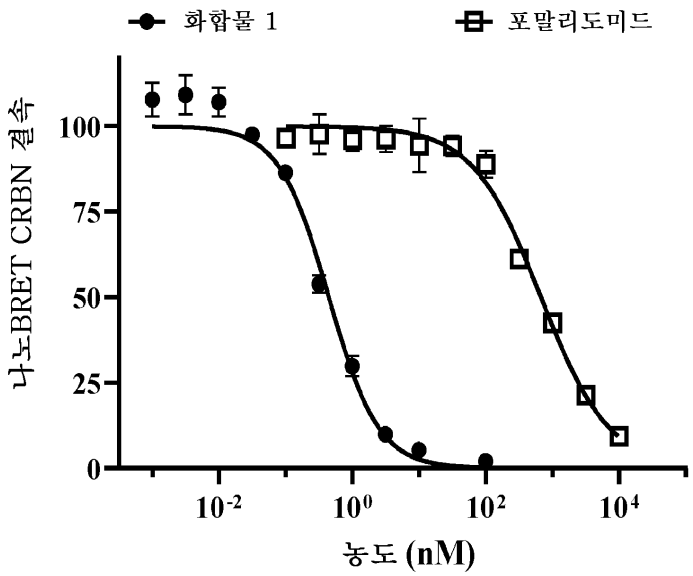
도면26m


비히클 QD PO
화합물 13 (100 ug/kg, QD PO)
H929 중앙 종양 부피 (mm3) + SEM
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
처리 일수

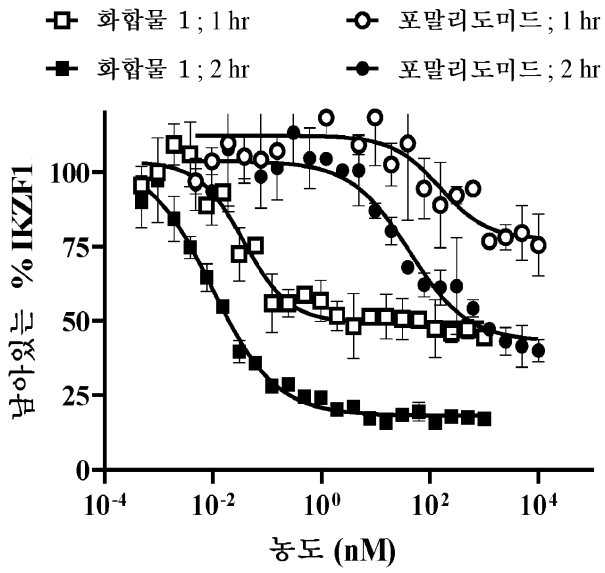
도면27


화합물 1
포말리도미드
결합된 프로브 분율
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10^0
10^2
10^4
농도 (nM)

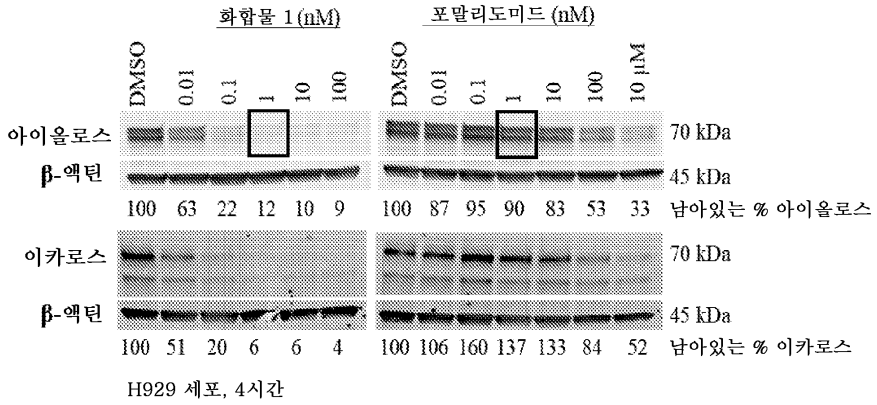
도면28


화합물 1
포말리도미드
나노BRET CRBN 결속
100
75
50
25
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
농도 (nM)

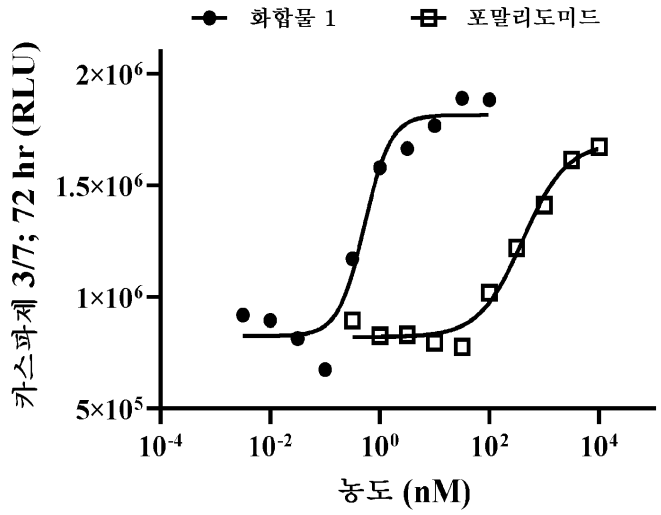
도면29


화합물 1 ; 1 hr
포말리도미드 ; 1 hr
화합물 1 ; 2 hr
포말리도미드 ; 2 hr
남아있는 % IKZF1
100
75
50
25
0
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
농도 (nM)

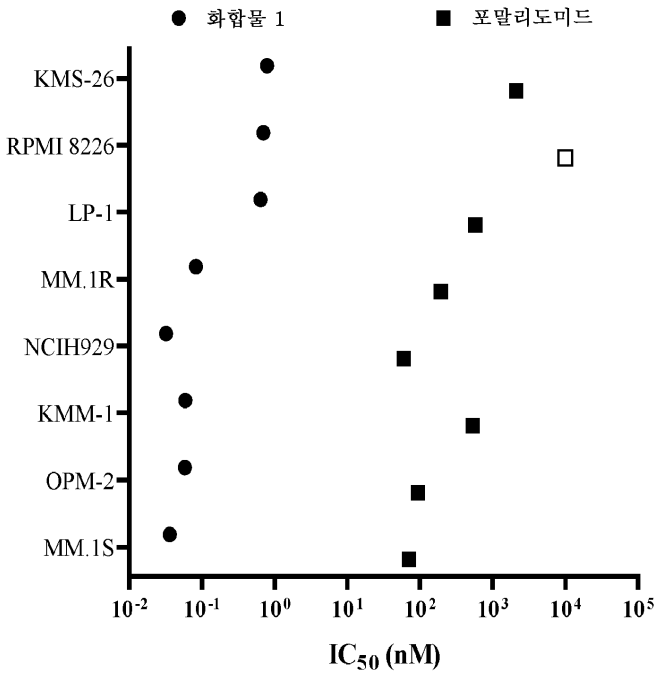
도면30


화합물 1 (nM)
포말리도미드 (nM)
DMSO
0.01
0.1
1
10
100
10 μM
아이올로스
β-액틴
70 kDa
45 kDa
100 63 22 12 10 9
100 87 95 90 83 53 33
남아있는 % 아이올로스
이카로스
β-액틴
70 kDa
45 kDa
100 51 20 6 6 4
100 106 160 137 133 84 52
남아있는 % 이카로스
H929 세포, 4시간

도면31

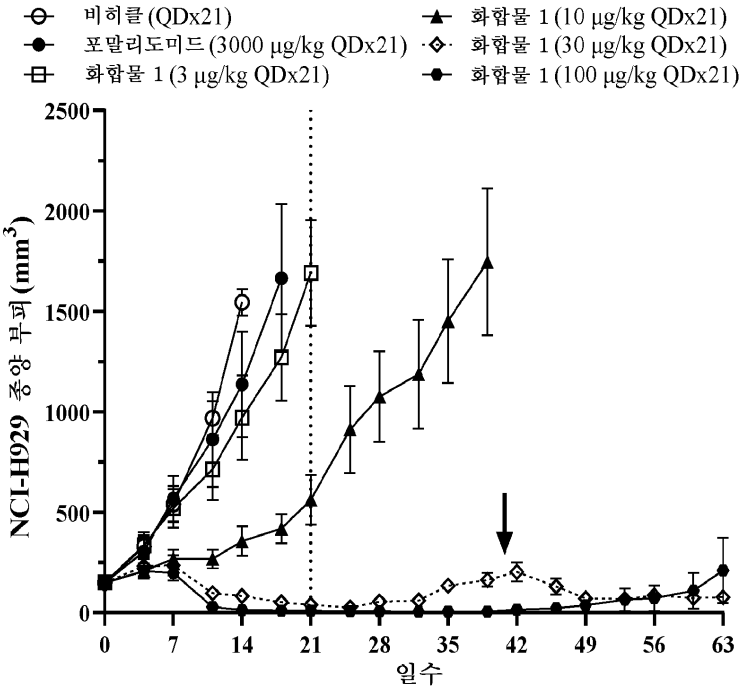

화합물 1
포말리도미드
카스파제 3/7; 72 hr (RLU)
2×10⁶
1.5×10⁶
1×10⁶
5×10⁵
10⁻⁴
10⁻²
10⁰
10²
10⁴
농도 (nM)

도면32

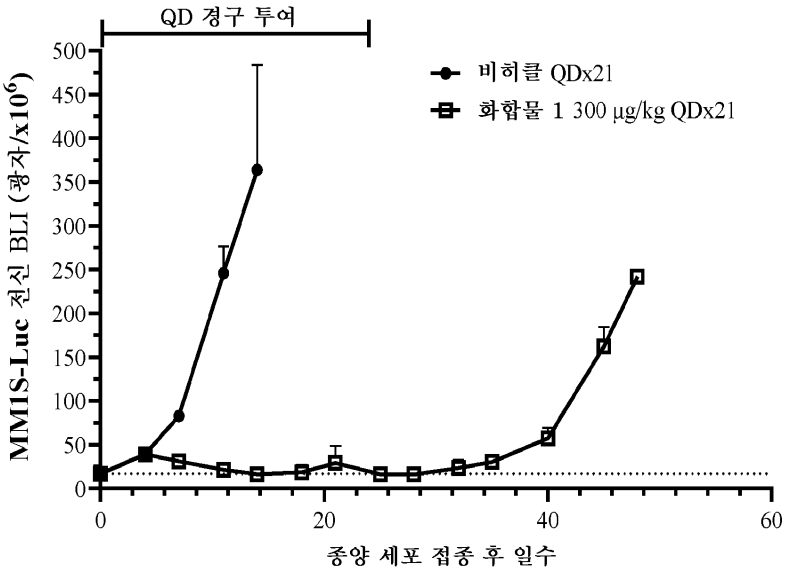


*백색 기호는 성장을 50% 초과로 억제하지 않은 가장 높은 시험 농도를 나타냄

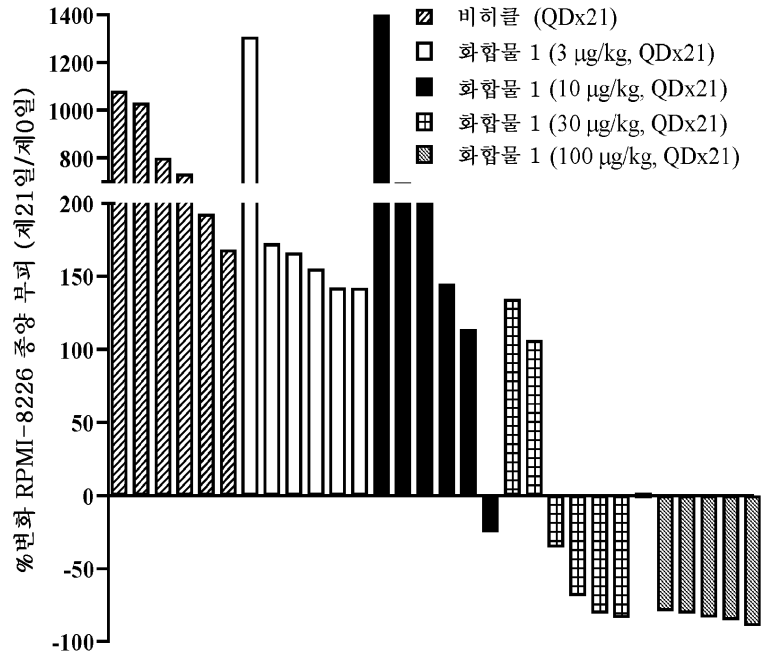
도면33



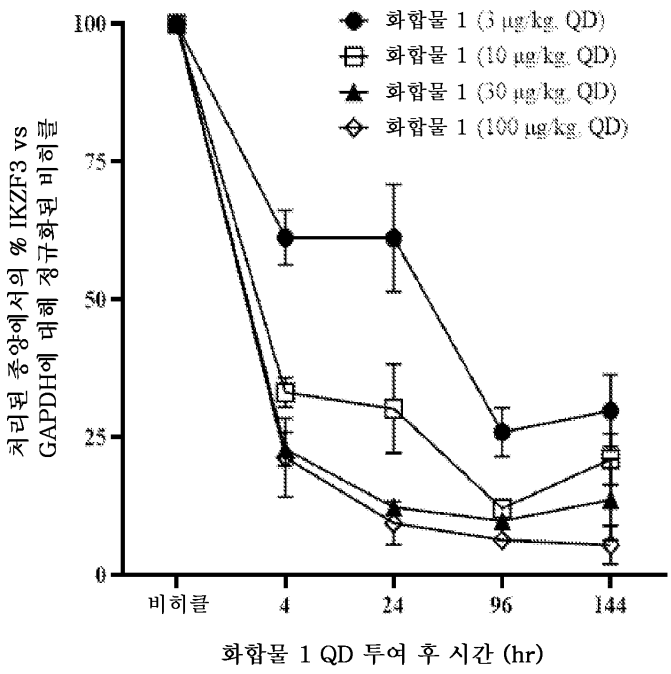
도면34


QD 경구 투여
비히클 QDx21
화합물 1 300 μg/kg QDx21
MM1S-Luc 전신 BLI (광자/x10⁶)
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
종양 세포 접종 후 일수

도면35

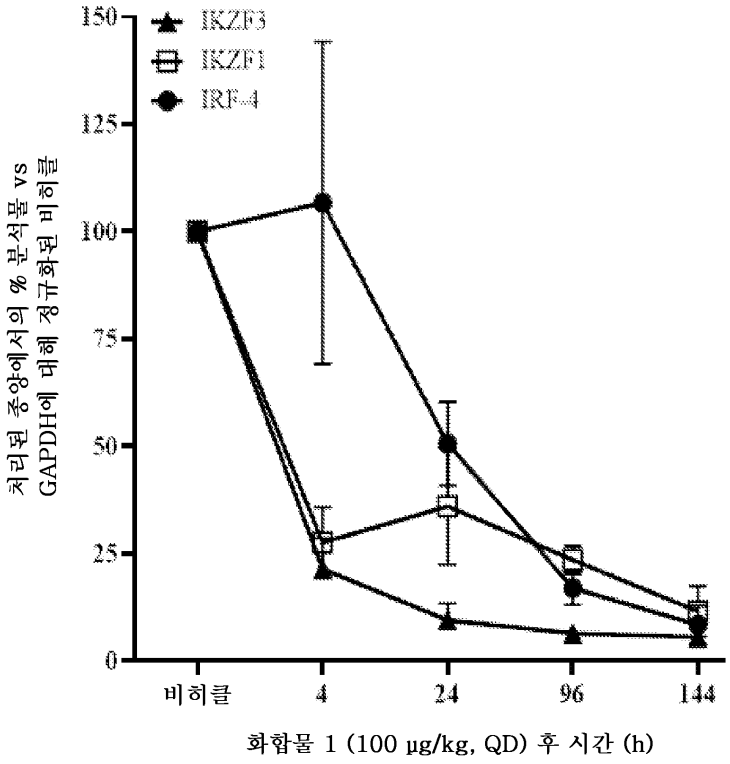

비히클 (QDx21)
화합물 1 (3 μg/kg, QDx21)
화합물 1 (10 μg/kg, QDx21)
화합물 1 (30 μg/kg, QDx21)
화합물 1 (100 μg/kg, QDx21)
%변화 RPMI-8226 종양 부피 (제21일/제0일)
1400
1200
1000
800
200
150
100
50
0
-50
-100

도면36

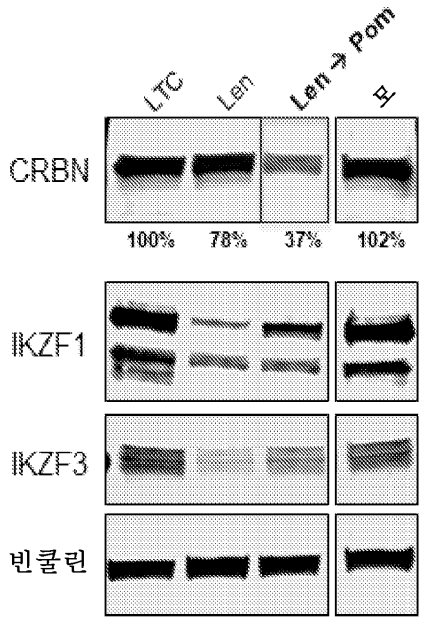


도면37

IKZF1/3 분해를 통한 IRF-4의 상실

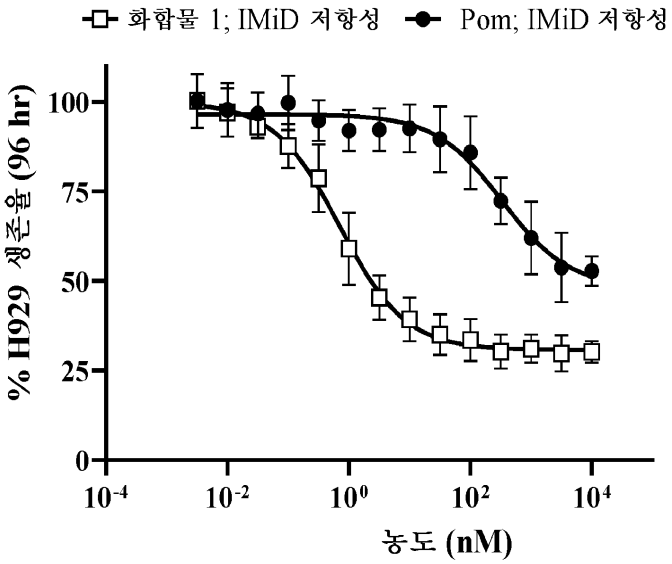


도면38

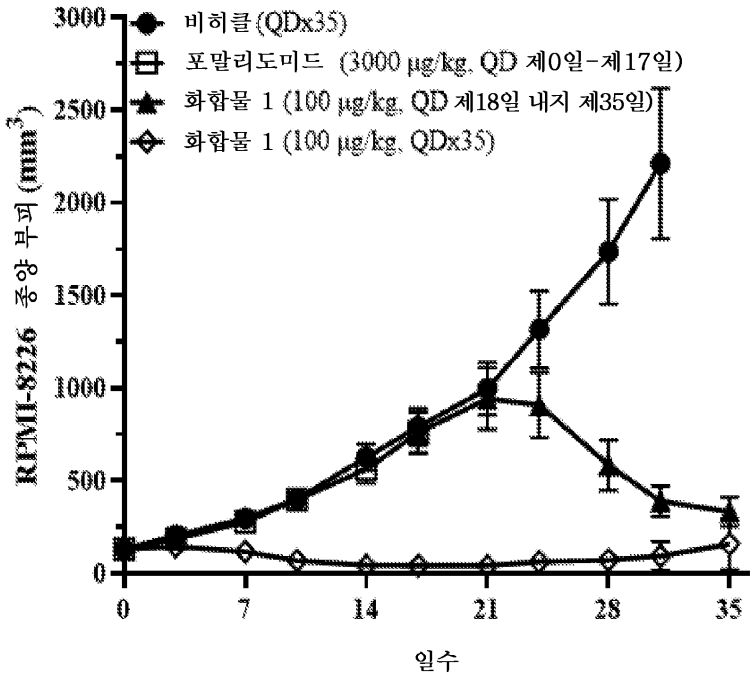


LTC = DMSO 중 장기간 배양
모 = 원래의, 나이브 H929 세포

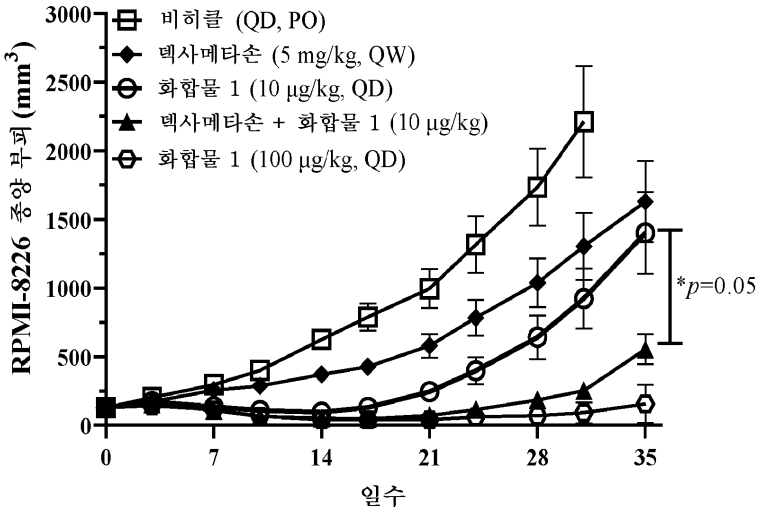
도면39



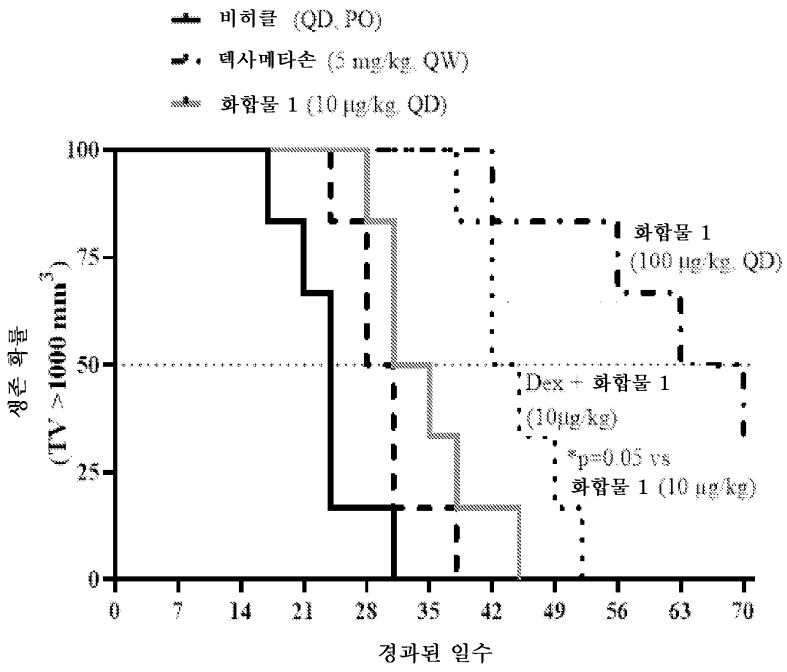
도면40


비히클 (QDx35)
포말리도미드 (3000 μg/kg, QD 제0일-제17일)
화합물 1 (100 μg/kg, QD 제18일 내지 제35일)
화합물 1 (100 μg/kg, QDx35)
RPMI-8226 종양 부피 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
일수

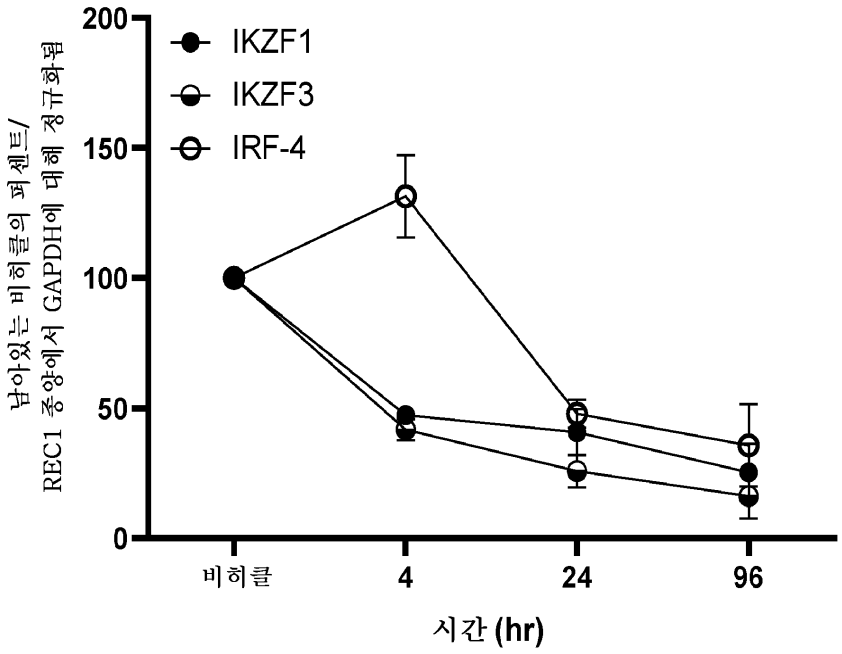
도면41


비히클 (QD, PO)
덱사메타손 (5 mg/kg, QW)
화합물 1 (10 μg/kg, QD)
덱사메타손 + 화합물 1 (10 μg/kg)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
RPMI-8226 종양 부피 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
*p=0.05
0
7
14
21
28
35
일수

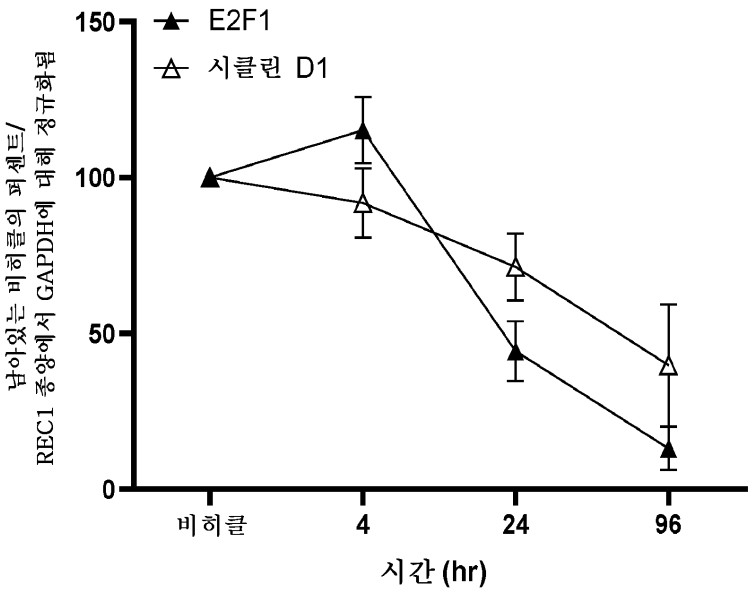
도면42


비히클 (QD, PO)
덱사메타손 (5 mg/kg, QW)
화합물 1 (10 μg/kg, QD)
화합물 1
(100 μg/kg, QD)
Dex + 화합물 1
(10μg/kg)
*p=0.05 vs
화합물 1 (10 μg/kg)
생존 확률
(TV >1000 mm3)
100
75
50
25
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
경과된 일수

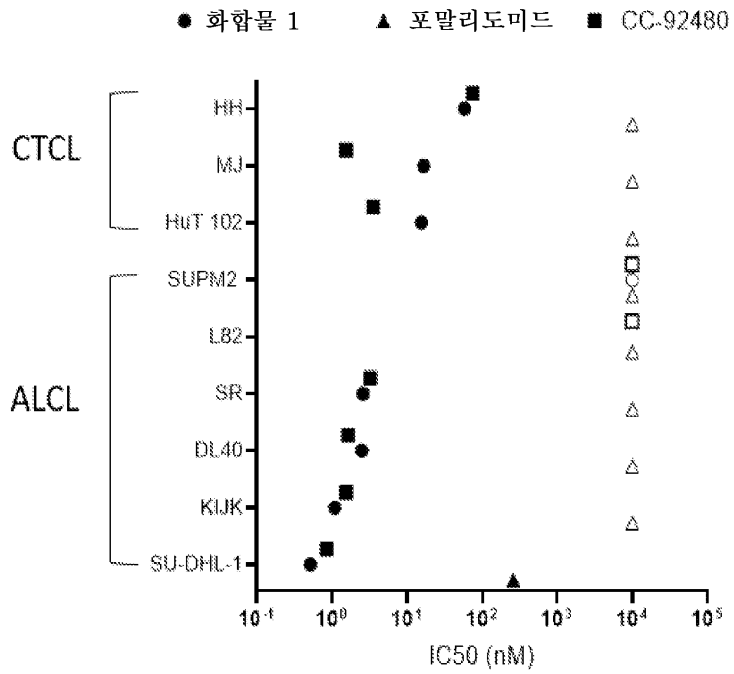
도면43


IKZF1
IKZF3
IRF-4
남아있는 비히클의 퍼센트/
REC1 중앙에서 GAPDH에 대해 정규화됨
200
150
100
50
0
비히클
4
24
96
시간 (hr)

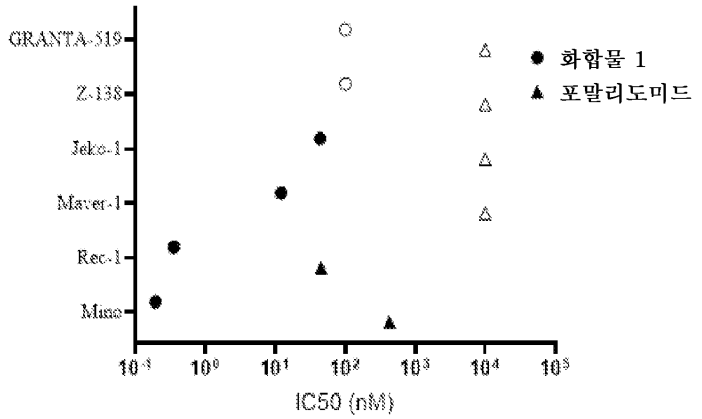
도면44


E2F1
시클린 D1
남아있는 비히클의 퍼센트/
REC1 종양에서 GAPDH에 대해 정규화됨
150
100
50
0
비히클
4
24
96
시간 (hr)

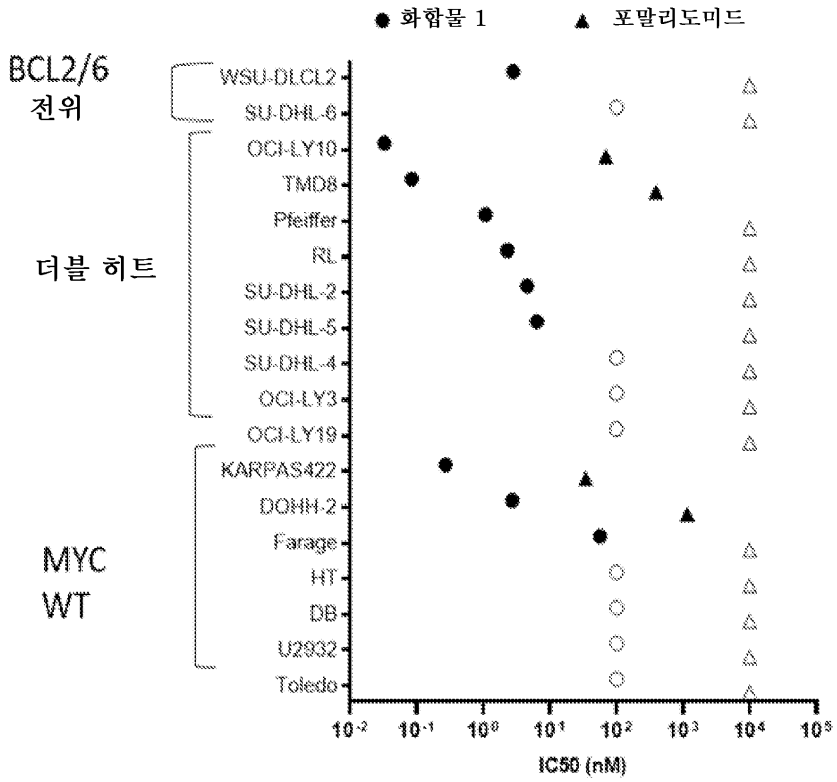
도면45a


화합물 1
포말리도미드
CC-92480
CTCL
ALCL
HH
MJ
HuT 102
SUPM2
L82
SR
DL40
KIJK
SU-DHL-1
IC50 (nM)

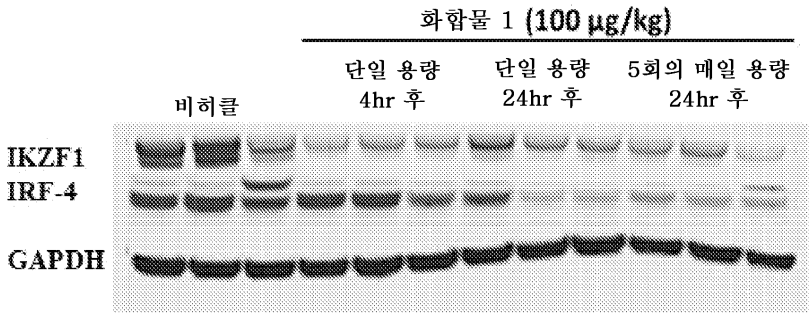
도면45b


GRANTA-519
Z-138
Jeko-1
Maver-1
Rec-1
Mino
화합물 1
포말리도미드
IC50 (nM)

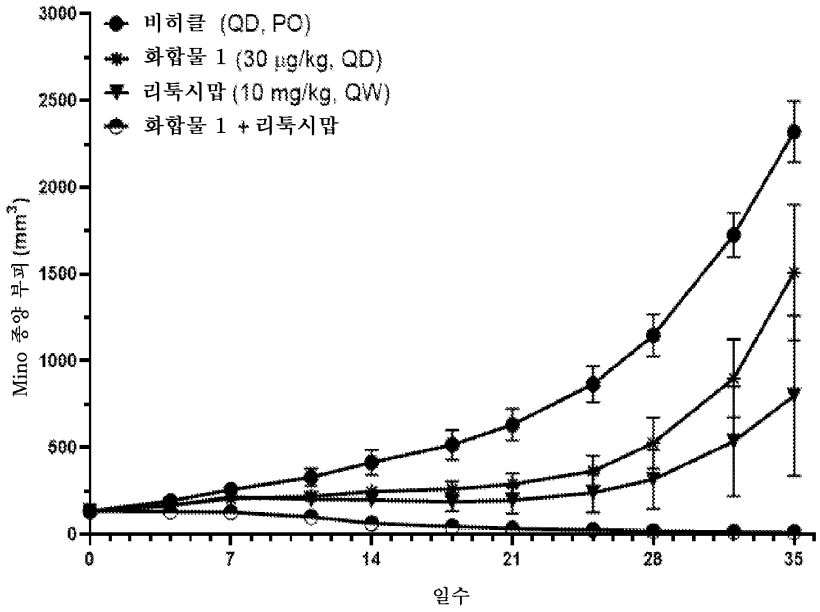
도면45c


화합물 1
포말리도미드
BCL2/6
전위
더블 히트
MYC
WT
WSU-DLCL2
SU-DHL-6
OCI-LY10
TMD8
Pfeiffer
RL
SU-DHL-2
SU-DHL-5
SU-DHL-4
OCI-LY3
OCI-LY19
KARPAS422
DOHH-2
Farage
HT
DB
U2932
Toledo
IC50 (nM)

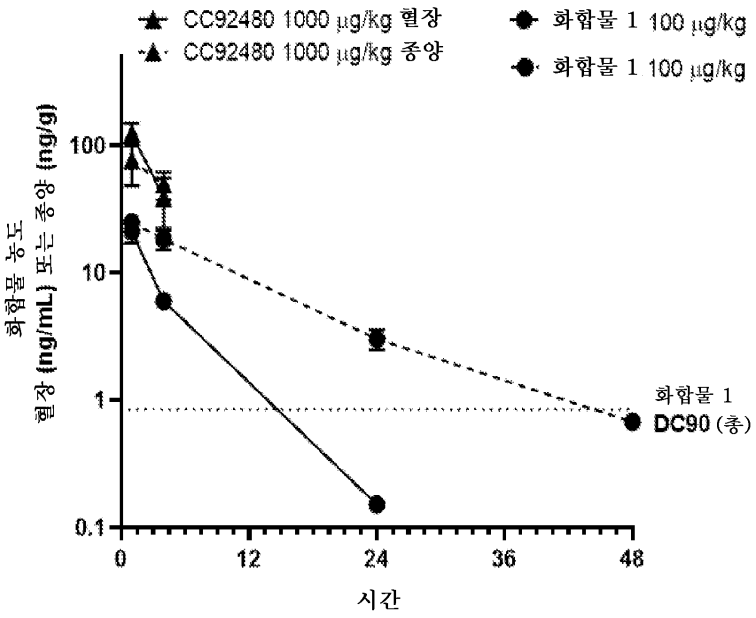
도면46



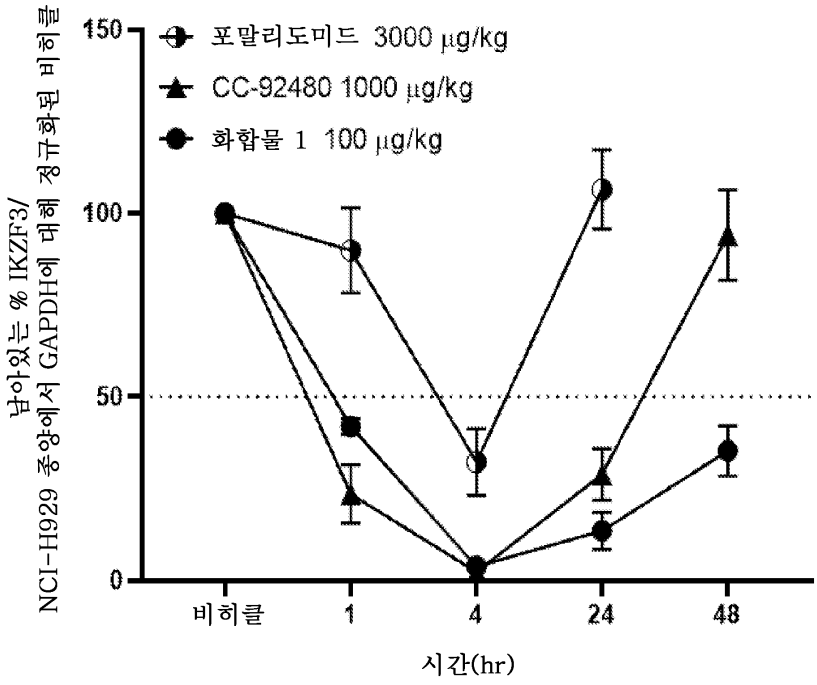
도면47



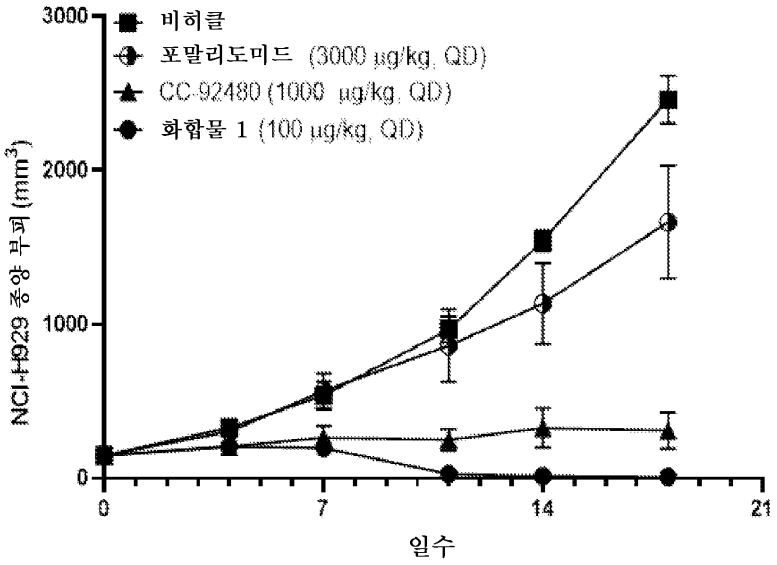
도면48



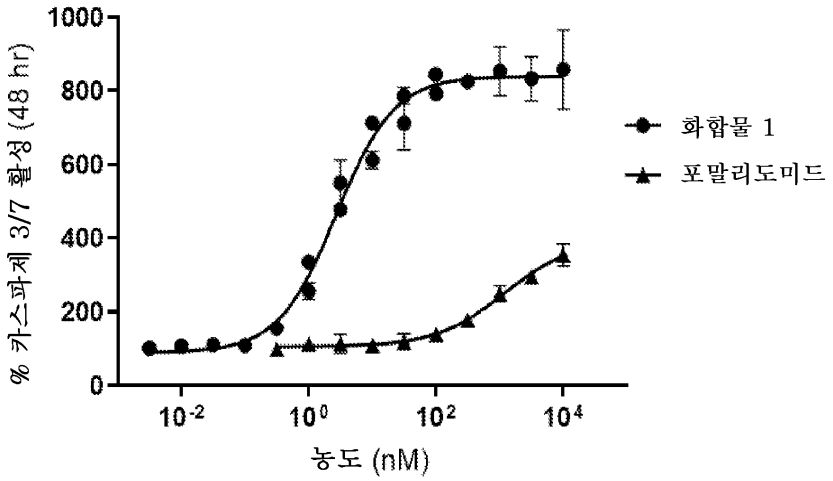
도면49


150
100
50
0
포말리도미드 3000 μg/kg
CC-92480 1000 μg/kg
화합물 1 100 μg/kg
남아있는 % IKZF3/
NCI-H929 종양에서 GAPDH에 대해 정규화된 비히클
비히클
1
4
24
48
시간(hr)

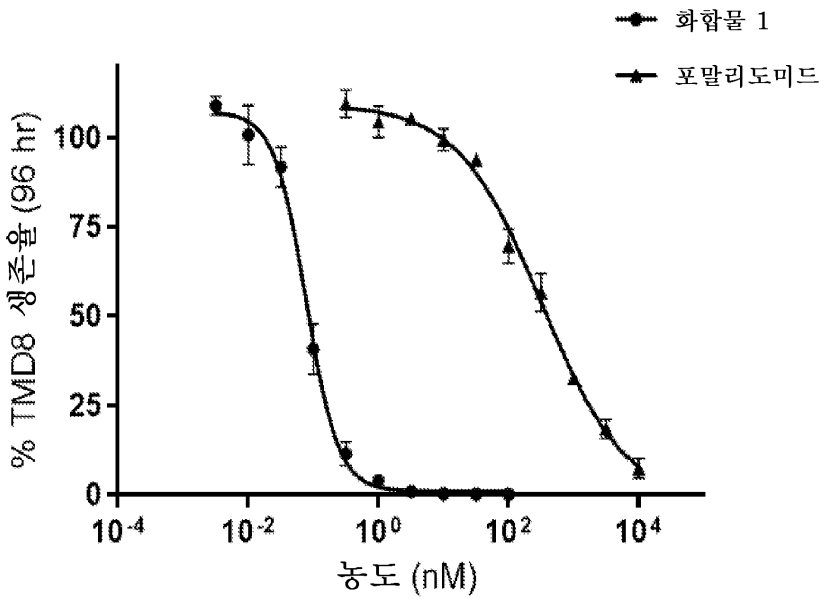
도면50


3000
2000
1000
0
비히클
포말리도미드 (3000 μg/kg, QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
NCI-H929 종양 부피 (mm3)
0
7
14
21
일수

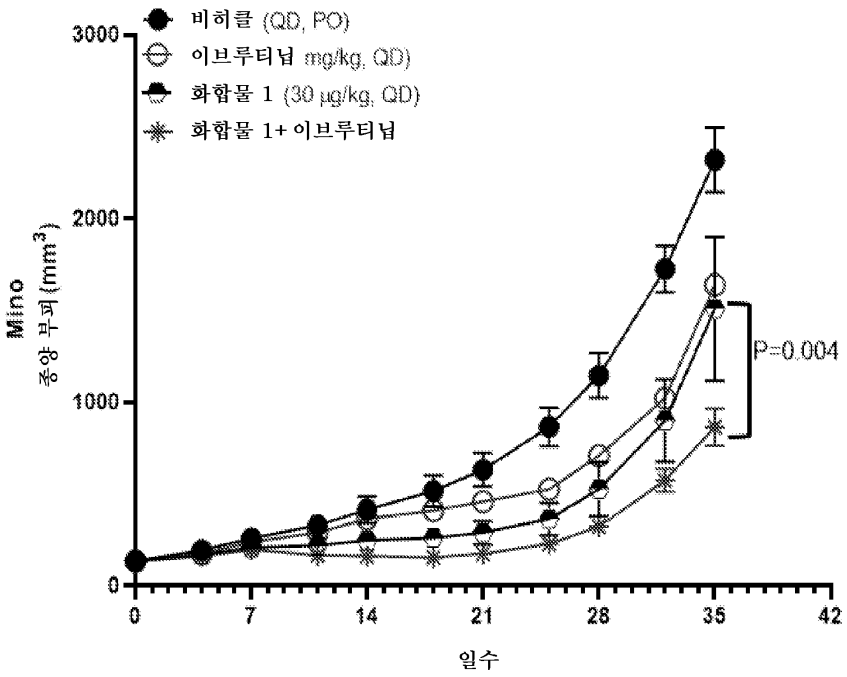
도면51


% 카스파제 3/7 활성 (48 hr)
1000
800
600
400
200
0
10-2
100
102
104
농도 (nM)
화합물 1
포말리도미드

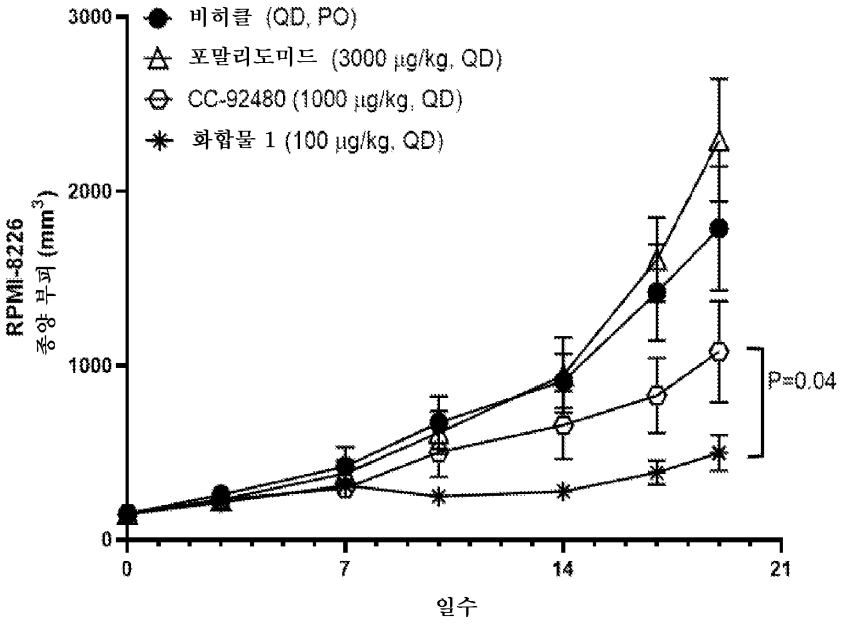
도면52


% TMD8 생존율 (96 hr)
100
75
50
25
0
10-4
10-2
100
102
104
농도 (nM)
화합물 1
포말리도미드

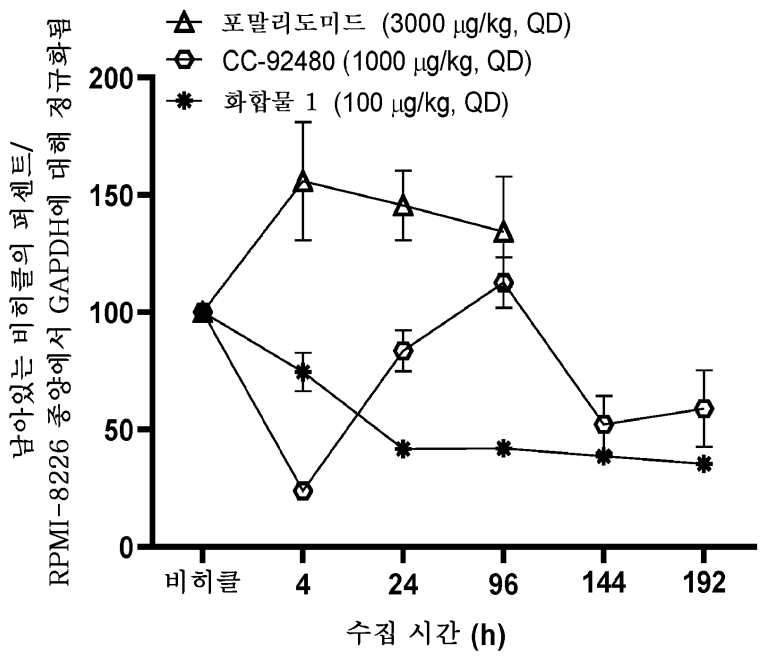
도면53


비히클 (QD, PO)
이브루티닙 mg/kg, QD)
화합물 1 (30 μg/kg, QD)
화합물 1+ 이브루티닙
Mino
종양 부피(mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
28
35
42
일수
P=0.004

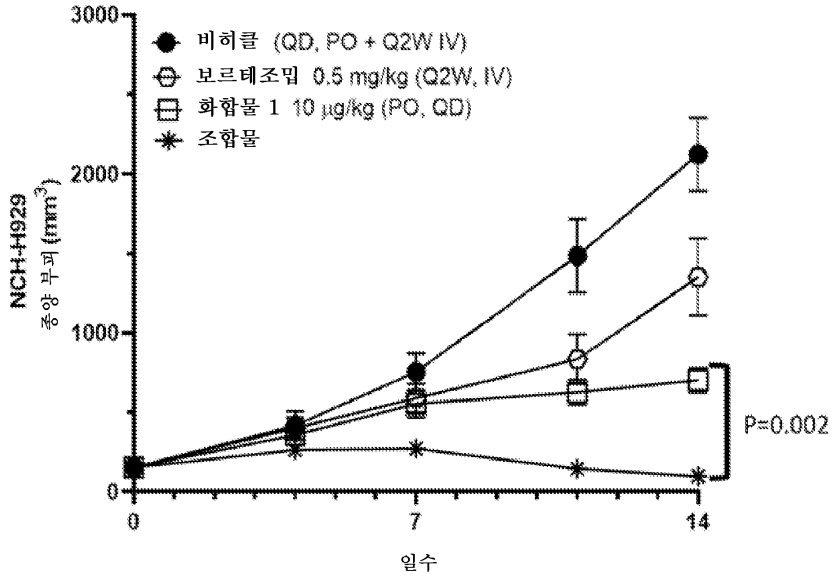
도면54


비히클 (QD, PO)
포말리도미드 (3000 μg/kg, QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
RPMI-8226
종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
7
14
21
일수
P=0.04

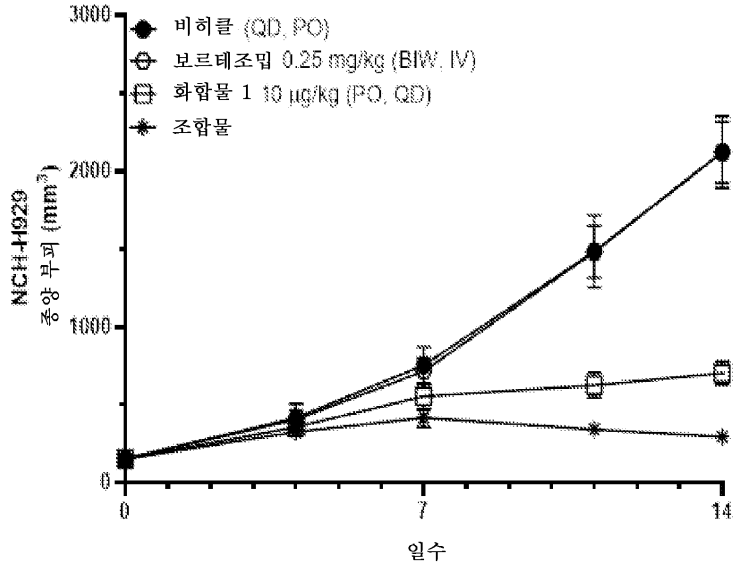
도면55


포말리도미드 (3000 μg/kg, QD)
CC-92480 (1000 μg/kg, QD)
화합물 1 (100 μg/kg, QD)
남아있는 비히클의 퍼센트/
RPMI-8226 종양에서 GAPDH에 대해 정규화됨
200
150
100
50
0
비히클
4
24
96
144
192
수집 시간 (h)

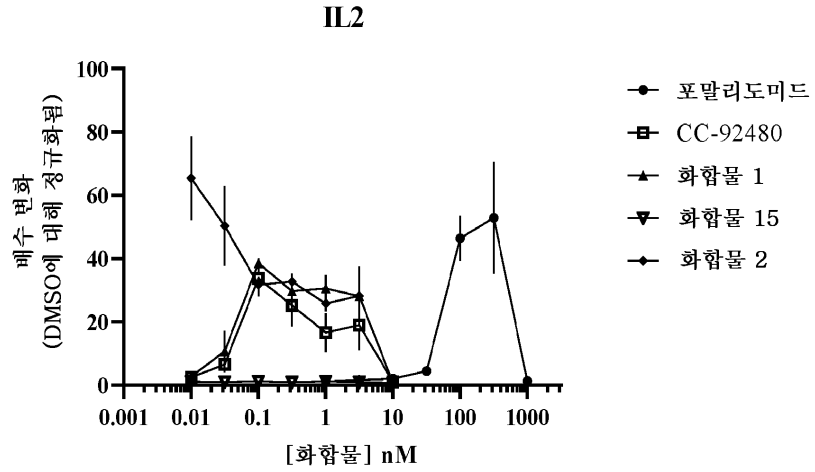
도면56


비히클 (QD, PO + Q2W IV)
보르테조밉 0.5 mg/kg (Q2W, IV)
화합물 1 10 μg/kg (PO, QD)
조합물
NCI-H929
종양 부피 (mm3)
3000
2000
1000
0
P=0.002
0
7
14
일수

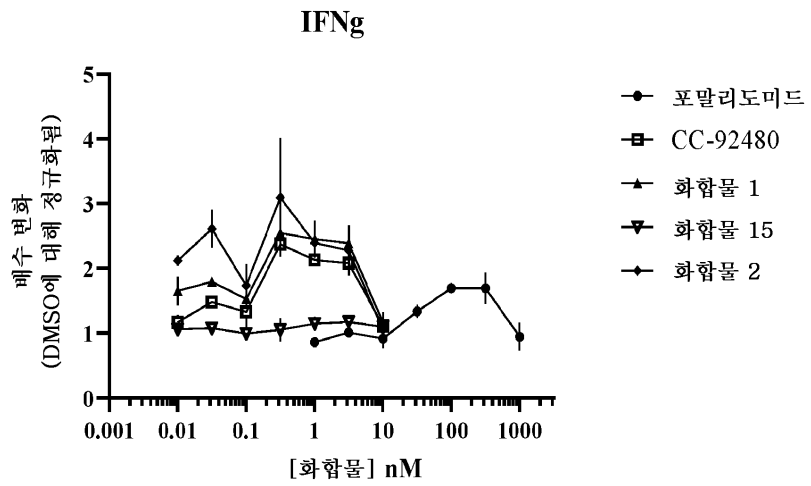
도면57



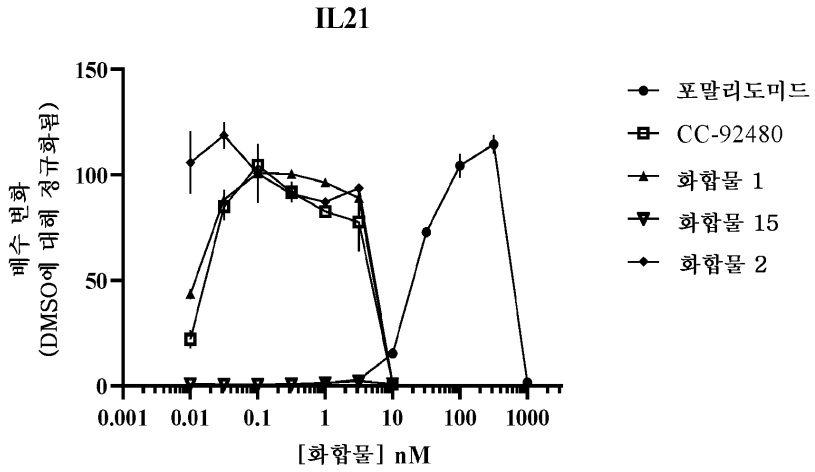
도면58



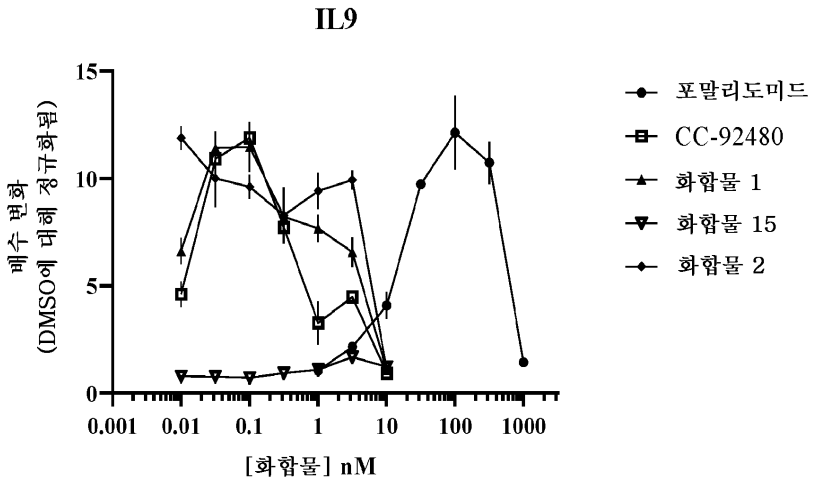
도면59



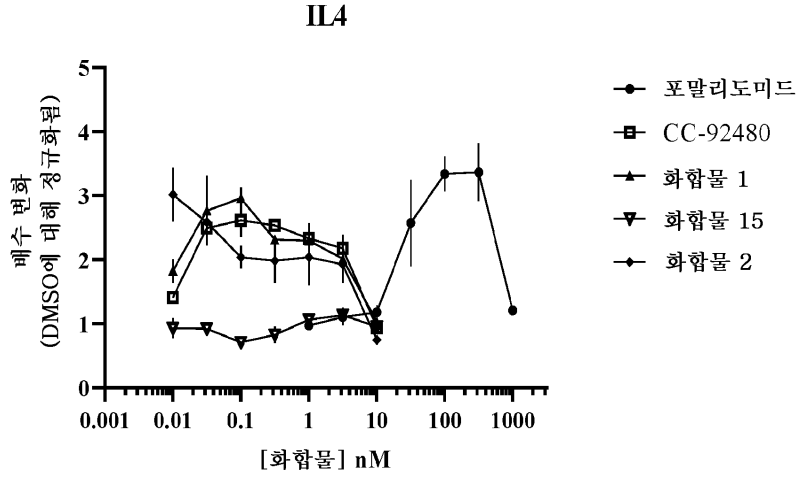
도면60



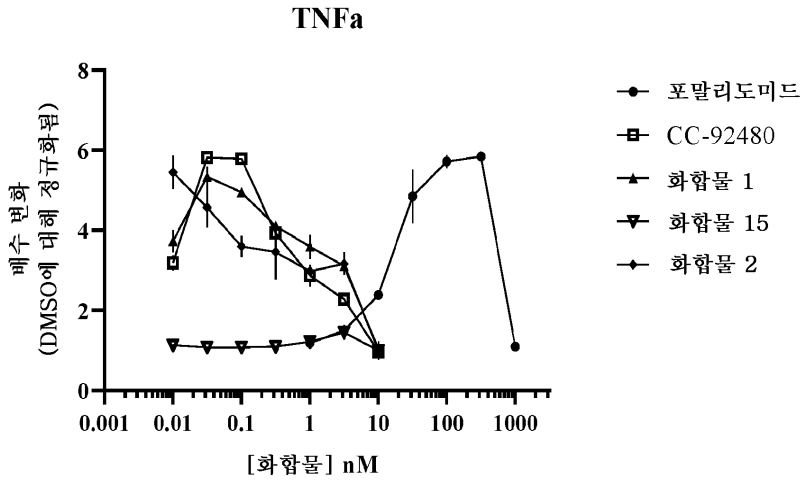
도면61



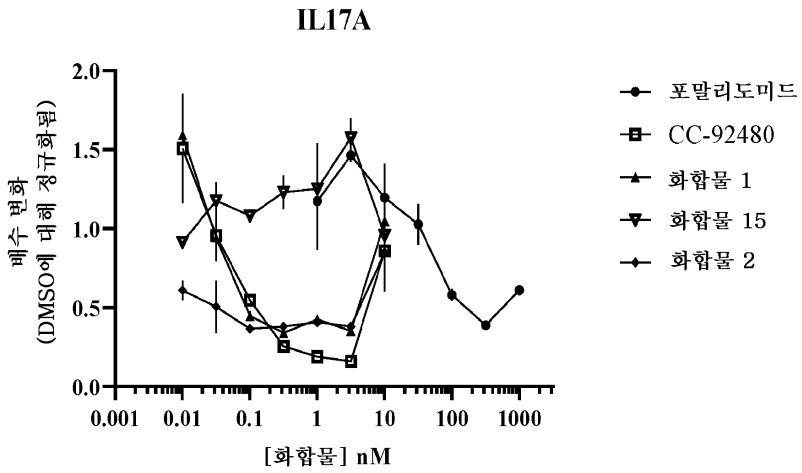
도면62



도면63


TNFa
메수 변화
(DMSO에 대해 정규화됨)
8
6
4
2
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[화합물] nM
포말리도미드
CC-92480
화합물 1
화합물 15
화합물 2

도면64


IL17A
메수 변화
(DMSO에 대해 정규화됨)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
[화합물] nM
포말리도미드
CC-92480
화합물 1
화합물 15
화합물 2